UNIVERSITÉ D'ALGER

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE D'ALGER

ANNÉE 1931 — N° 31

Sur la

# PATHOGENIE DU DIABÈTE INSIPIDE

## Revue Critique

## THÈSE

POUR LE

## DOCTORAT EN MÉDECINE

*présentée et soutenue publiquement le 1er Décembre 1931*

PAR

**Georges MORAND**

**Ancien Externe des Hôpitaux**

**Élève de l'École du Service de Santé Militaire**

*Né à Alger le 11 Janvier 1907*

**MEMBRES DU JURY :**

**MM. GILLOT,** Professeur de Clinique Médicale et Hygiène Infantile. — *Président*

**CABANES,** Professeur d'Anatomie Médico-Chirurgicale et de Médecine Opératoire.....

**HERMAN,** Agrégé (Physiologie).....

**LÉVY-VALENSI,** Chargé des fonctions d'Agrégé (Médecine)... — *Juges*

ALGER - IMP. FERRARIS

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536512_0030

UNIVERSITÉ D'ALGER

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE D'ALGER

ANNÉE 1931 — N° 31

Sur la

# PATHOGENIE DU DIABÈTE INSIPIDE

## Revue Critique

## THÈSE

POUR LE

## DOCTORAT EN MÉDECINE

*présentée et soutenue publiquement le 1er Décembre 1931*

PAR

**Georges MORAND**

**Ancien Externe des Hôpitaux**

**Élève de l'École du Service de Santé Militaire**

*Né à Alger le 11 Janvier 1907*

**MEMBRES DU JURY :**

**MM. GILLOT,** Professeur de Clinique Médicale et Hygiène Infantile. — *Président*

**CABANES,** Professeur d'Anatomie Médico-Chirurgicale et de Médecine Opératoire.....

**HERMAN,** Agrégé (Physiologie)..... — *Juges*

**LÉVY-VALENSI,** Chargé des fonctions d'Agrégé (Médecine)...

ALGER - IMP. FERRARIS

# UNIVERSITÉ D'ALGER

## FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

DOYEN ..... MM. LEBLANC (✲, ⚕, I. ⚒).
DOYEN HONORAIRE ..... HÉRAIL (✲, I. ⚒).
ASSESSEUR ..... GILLOT (I. ⚒).

### PROFESSEURS

| | |
|---|---|
| Clinique ophtalmologique ..... | CANGE (✲, I. ⚒). |
| Clinique médicale et hygiène infantile. | GILLOT (I. ⚒). |
| Clinique des maladies des pays chauds, des maladies syphilitiques et cutanées ..... | RAYNAUD (✲, ⚕, I, ✪) |
| Clinique chirurgicale ..... | COSTANTINI (✲, ⚕, I. ✪) |
| Clinique obstétricale et puériculture du 1er âge ..... | LAFFONT (✲, ⚕, I. ⚒). |
| Clinique chirurgicale infantile et d'orthopédie ..... | LOMBARD (⚕, I. ⚒). |
| Clinique médicale ..... | AUBRY (✲, ⚕, I. ✪). |
| Histologie et Embryologie ..... | WEBER (✲, ⚕, I. ⚒) |
| Anatomie pathologique ..... | POUJOL (I. ✪). |
| Chimie biologique et médicale ..... | MAILLARD (✲, I. ⚒). |
| Hygiène, hydrologie et climatologie.. | CHASSEVANT (O. ✲, O. ⚕, I. ⚒). |
| Physiologie ..... | TOURNADE (O ✲, ⚕, I, ⚒). |
| Pharmacie ..... | MUSSO (I. ⚒). |
| Médecine légale ..... | GIRAUD (O ✲, ⚕, I. ✪) |
| Anatomie ..... | LEBLANC (✲, ⚕, I. ⚒). |
| Microbiologie et cryptogamie ..... | PINOY (✲, I. ✪). |
| Physique médicale ..... | PORTES (✲, ⚕, I. ⚒). |
| Anatomie médico-chirurgicale et médecine opératoire ..... | CABANES (✲, ⚕, I. ⚒). |
| Parasitologie et zoologie médicale.... | SENEVET (⚕, A. ⚒). |
| Chimie générale, pharmaceutique et toxicologie ..... | WUNSCHENDORFF (I. ⚒) |
| Botanique et matière médicale ..... | FOURMENT (A. ✪). |
| Pathologie générale et pathologie médicale ..... | POROT (A. ✪). |
| Thérapeutique ..... | LEBON (✲, ⚕, A. ✪). |

### PROFESSEUR SANS CHAIRE

M. COURRIER, agrégé (⚕) Histologie

### PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ARGAUD (✲. I. ⚒). HERAIL (✲, I. ⚒).

### CHARGÉS DE COURS

| | |
|---|---|
| Enseignement théorique des élèves sages-femmes ..... | MM. FUSTER (✲, ⚕, I. ⚒). |
| Clinique d'oto-rhino-laryngologie .. | ABOULKER (✲, ⚕). |

### AGRÉGÉS

| | |
|---|---|
| Chirurgie ..... | MM. DUBOUCHER (I. ✪) |
| | FERRARI (I. ⚒). |
| | MOGGI (✲). |
| Médecine ..... | N.... |
| | N.... |
| Physiologie ..... | HERMANN (⚕, A. ⚒). |
| Anatomie ..... | RIBET (⚕, A. ✪). |
| Chimie médicale ..... | N... |
| Obstétrique ..... | HOUEL (✲, ⚕, A. ⚒). |
| Histologie ..... | N... |
| Histoire naturelle pharmaceutique.. | N... |

### AGRÉGÉ LIBRE

M. BATTEZ

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

*NOTA. — La Faculté n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.*

A LA MEMOIRE DE

MA MERE

MA GRAND'TANTE MATERNELLE

MA TANTE

A MON GRAND-PERE

A MON PERE

*Il m'a toujours donné un haut exemple de conscience professionnelle et de vertu familiale. Qu'il trouve ici l'expression de ma profonde reconnaissance et de ma filiale affection.*

A MA MARRAINE

*Elle emplit au foyer la place restée vide et entoura mon enfance de ses soins et de son affection.*

*Hommage d'affectueuse reconnaissance.*

A MA FIANCEE

*Sa tendre sollicitude m'a puissamment soutenu au cours de mes études. Qu'elle veuille accepter ici l'assurance de ma profonde affection.*

A MES SŒURS

*Hommage d'amour fraternel.*

A TOUS MES PARENTS

A mon Maître

Monsieur le Docteur BENHAMOU

Chevalier de la Légion d'Honneur

Médecin des hôpitaux

*La bienveillance de son accueil, la sollicitude avec laquelle il m'a guidé dans l'élaboration de ce travail, m'ont profondément touché.*

*Je dois à son enseignement clinique, à ses leçons si vivantes sur les maladies du sang, aux excellents conseils qu'il m'a prodigués, la majeure partie de mon bagage scientifique.*

*Mais surtout, par son exemple, par sa foi ardente et communicative, il a puissamment contribué à la formation de mon esprit. Qu'il veuille bien trouver ici le faible témoignage de ma respectueuse admiration et de mon affectueuse gratitude.*

A mon Maître et Président de thèse

Monsieur le Professeur GILLOT

Professeur de clinique médicale infantile

*Je le remercie bien vivement de l'accueil qu'il m'a réservé, de l'enseignement qu'il m'a donné lors de mes différents passages dans son service. J'ai été très sensible à l'honneur qu'il m'a fait en acceptant de présider cette thèse et je le prie de croire à mes sentiments respectueusement reconnaissants.*

A mon Maître et Juge

Monsieur le Professeur CABANES

Chevalier de la Légion d'Honneur

Professeur d'anatomie médico-chirurgicale
et de médecine opératoire

*Je dois ma vocation médicale à l'admiration qu'il m'a inspirée dès mon enfance.*

*Je garde de son accueil bienveillant à l'hôpital Parnet où je fus son externe, de son précieux enseignement clinique, de ses belles leçons de médecine opératoire, le plus reconnaissant souvenir.*

*Qu'il veuille trouver ici l'hommage de mon profond respect.*

A mes Juges

Monsieur le Professeur Agrégé HERMAN

*C'est en suivant à la Faculté son enseignement clair, vivant, précis, qui savait souligner les points importants d'une question, montrer avec netteté les incertitudes, les faiblesses d'une théorie que me vint l'idée de ce travail.*

*Qu'il trouve ici, avec l'assurance de mon respectueux attachement, toute ma reconnaissance pour la bienveillance qu'il m'a montrée, l'aide qu'il m'a apportée, l'enseignement qu'il m'a donné.*

Monsieur le Docteur VALENSI

Chargé des fonctions d'agrégé à la Faculté

Médecin des hôpitaux

*En hommage de profonde gratitude.*

To Pr. H. CUSHING M.D.

Surgeon in chief of the Peter Bent Brigham Hospital. Boston (Mass.) U.S.A.

*In gratitude for his kindness and admiration for his works.*

Au Docteur Léon BRULL

Assistant de la clinique médicale du Professeur De Beco. Liège (Belgique)

*Hommage de profonde reconnaissance et de respectueuse admiration.*

A MES MAITRES DE LA FACULTE

A MES MAITRES DE L'HOPITAL CIVIL

Stage :

Monsieur le Docteur COCHEZ
Monsieur le Professeur GILLOT
Monsieur le Professeur COSTANTINI
Monsieur le Professeur CANGE
Monsieur le Docteur H. ABOULKER
Monsieur le Professeur M. RAYNAUD
Monsieur le Professeur LAFFONT

Externat :

Monsieur le Professeur CABANES
Monsieur le Docteur Ch. ABOULKER
Monsieur le Docteur PELISSARD
Monsieur le Professeur Agrégé MOGGI
Monsieur le Professeur Agrégé DUBOUCHER
Monsieur le Docteur BENHAMOU
Monsieur le Docteur LEMAIRE
Monsieur le Docteur DUMOLARD

A MES CHEFS

de l'Hôpital militaire Maillot et de l'Ecole du Service de Santé militaire de Lyon

A Monsieur le Médecin Commandant DESPUJOLS

A mes Amis

G. SOURIOUX, Simone CHAUVET, Jean ROUX, Paul REYNAUD-LACROZE, Raymond MAZOYER
Les Docteurs CONSTANT, BARDENAT, BOIREAU, MUNARET et Madame MUNARET, SCALIERI, MARTINEZ, MASSEBEUF, GAUTHIER, CAILLOT, DECOUZE, ABECASSIS, BRATIGNY.

A tous mes Amis

A mes Camarades

de la Faculté
et du détachement d'Alger de l'Ecole du Service de Santé militaire

*je dédie cette thèse.*

# Introduction

Le diabète insipide reste toujours à l'ordre du jour. Les observations récemment publiées, plusieurs thèses et de nombreux mémoires, tant en France qu'à l'étranger, montrent que les problèmes touchant à sa pathogénie passionnent toujours les esprits.

Après les travaux retentissants de CAMUS et ROUSSY, les physiologistes et les médecins semblèrent un moment d'accord et admirent comme une vérité définitivement démontrée l'origine nerveuse, infundibulo-tubérienne, du diabète insipide, niant l'intervention, jusqu'alors presqu'exclusivement admise, d'une hormone hypophysaire.

Il y avait bien une ombre au tableau : l'action si précise de l'extrait post-hypophysaire sur les symptômes du diabète insipide, mais on l'interprétait comme l'effet d'une médication symptomatique, non d'une médication pathogénique.

Mais voici que STARLING et VERNEY en Angleterre, TRENDELENBURG en Allemagne, BRULL en Belgique, ne craignirent pas de reprendre la question à pied-d'œuvre, de recommencer l'expérimentation et d'apporter une interprétation différente des faits observés.

Sur le terrain anatomo-clinique notre Maître M. le Docteur BENHAMOU, avec M. le Docteur MONTPELLIER et ET. CURTILLET, rapportait à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris une observation du diabète insipide où la post-hypophyse semblait avoir joué le rôle majeur dans la production de la polyurie. Cette observation, venant s'ajouter aux observations de FARINI, de CUSHING, de MARANON, les documents nouveaux apportés par les physiologistes anglais, allemands et belges, nous ont fait penser qu'il y aurait peut-être intérêt à présenter une revue criti-

que de tous les faits versés ces temps derniers aux débats, de faire en quelque sorte le point de la queston et de voir si le dogme de l'origine nerveuse du diabète insipide ne méritait pas, sinon d'être révisé, du moins d'être élargi, si la vérité ne se trouvait pas dans une théorie mixte, susceptible de rapprocher les « neurogénistes » et les « endocrinogénistes ».

Après un historique rapide, après un rappel indispensable des notions anatomiques, histologiques et embryologiques relatives à la glande hypophyse et à la région infundibulo-tubérienne, nous exposerons les différentes données du problème :

les faits anatomo-cliniques,

les faits expérimentaux,

les faits thérapeutiques.

Nous discuterons, tour à tour, les conclusions qu'on a tirées de ces faits et nous exposerons les conceptions pathogéniques qu'il nous paraît logique de défendre.

CHAPITRE I

# Rappel historique, Anatomo-histologique et Embryologique

# A. - Historique

Le diabète insipide est un syndrome clinique dont les symptômes principaux sont : la polyurie sans glycosurie et la polydipsie.

*a*) Différencié clairement du diabète sucré par WILLIS en 1670, puis par CULLEN en 1789, il fut défini en 1794 par JOHAN PETER FRANK comme :

L'excrétion pendant un temps prolongé d'une urine abondante et dépourvue de saveur.

On considérait alors deux variétés de diabète insipide : l'une primitive, l'autre associée à des maladies organiques du cerveau. En 1886, KAHLER, de Prague, tenta, par des expériences analogues à celles de CLAUDE-BERNARD, de prouver que le diabète insipide était causé par une lésion du quatrième ventricule.

En 1907, les ouvrages classiques (CLAUDE) constatent la coïncidence du diabète hydrurique avec certaines maladies du système nerveux (tumeurs cérébrales, syphilis cérébrale, méningite bacillaire, sclérose en plaques) et avec les traumatismes crâniens, mais considèrent ce syndrome comme dû avant tout à l'hystérie (DEBOVE, BABINSKI), bien que, dès 1892, VASSALE et SACCHI aient noté, au cours de plusieurs de leurs expériences, une polyurie provoquée par l'ablation de l'hypophyse.

*b*) En 1910, CUSHING, publiant les résultats de nombreuses hypophysectomies pratiquées chez divers animaux, décrit *une polyurie qui, débutant dans les heures qui suivent l'intervention, se prolongeait pendant un temps variable : quelques heures ou des mois.*

MATTEWS et LEWIS (1910), entreprenant chez le chien une série d'expériences semblables, obtiennent aussi cette polyurie, mais de façon inconstante.

FRANK en 1912 attire l'attention sur l'association fréquente entre le diabète insipide et les lésions du voisinage de l'hypophyse.

En 1913, FARINI, VON DEN VELDEN, expérimentent l'action de l'extrait de post-hypophyse sur le diabète insipide ; ils montrent que la polyurie, signe prédominant de ce syndrome, peut être inhibée par l'injection sous-cutanée de 1 cc. d'extrait de corps pituitaire.

L'action de ce produit débute, quelques minutes après l'injection, par une vaso-constriction périphérique se traduisant par une pâleur marquée et s'accompagnant d'angoisses et de nausées. Ces phénomènes disparaissent rapidement, mais en même temps on voit le volume des urines émises revenir rapidement à la normale, tandis que s'atténue, ou même disparaît, la sensation de soif intense accusée par le patient. *Cette action oligurique se maintient pendant deux jours environ.*

Pendant une courte période, qui va de 1910 à 1913, physiologistes et médecins, s'appuyant sur ces travaux, admettent l'origine hypophysaire du diabète insipide.

*c*) Mais, dès 1913, les Français CAMUS et ROUSSY, ayant entrepris une série d'expériences, remarquables par la précision des techniques et par la finesse des études anatomo-pathologiques, mettent en doute cette pathogénie. En lésant le Tuber Cinereum et en laissant intacte l'hypophyse, ils provoquent *une polyurie durable et constante.*

Bien plus, reprenant les techniques de CUSHING, ils pratiquent de nombreuses hypophysectomies. Ces

interventions font apparaître une faible polyurie transitoire attribuée par les auteurs à l'irritation des centres infundibulo-tubériens, *mais n'entraînent pas, en général, la production d'un véritable diabète insipide permanent.*

Les auteurs étudient avec soin les lésions produites au cours de l'hypophysectomie. *Dans tous les cas ayant entraîné une polyurie durable, ils découvrent, à l'examen histologique, l'existence de lésions associées du plancher du III^e^ ventricule.*

Houssaye (1918), Leschke (1919), Bayley et Bremer (1921), Mac Micken Hanchett (1921), Gournay (1925), Le Grand (1927) reprennent ces expériences avec des résultats identiques.

Houssaye et Carrula, Bayley et Bremer, montrent, en outre, qu'il ne s'agit point d'une action nerveuse directe, puisque *la piqûre du tuber cinereum provoque a polyurie, même lorsque le rein est complètement énervé.*

Leschke (1919), du côté clinique, recueille de nombreuses observations dans lesquelles la destruction complète de l'hypophyse, par des tumeurs ou par des gommes, avait été découverte à l'autopsie, sans que le malade aie présenté de diabète insipide.

Pour ces auteurs, par conséquent, *seuls les noyaux gris du tuber cinereum régissent le métabolisme de l'eau ;* le mécanisme de cette action reste obscur puisqu'il ne s'agit point d'une action nerveuse directe, mais ce qui est certain c'est que l'hypophyse ne joue aucun rôle dans la pathogénie du diabète insipide.

Cependant, un endocrinologiste réputé, le Professeur Maranon, de Madrid (1920), se refuse obstinément à admettre cette théorie.

Se basant sur l'association fréquente de la polyurie et des syndromes hypophysaires tels que : syndrome

adiposo-génital, infantilisme ou nanisme, et sur l'action anti-diurétique des extraits hypophysaires, il continue de croire à l'origine glandulaire du diabète insipide.

*d*) MARANON restait ainsi le seul défenseur de la théorie endocrinienne, lorsque STARLING et VERNEY (1924), en Angleterre, puis BRULL (1930), en Belgique, par une série d'expériences nouvelles, allaient essayer de prouver l'existence d'une hormone hypophysaire ayant les mêmes caractères ocytociques, presseurs et anti-diurétiques, que les extraits de post-hypophyse. Ces expériences remarquables semblent remettre en question tout le problème du diabète insipide, et l'on est péniblement surpris de voir les publications françaises les plus récentes passer complètement sous silence des travaux aussi importants.

C'est aussi vers la même époque (1922-1928) que COLLIN, de Nancy, dans des travaux d'un ordre différent, allait montrer l'existence, au niveau du tuber cinereum, d'une substance colloïde, semblable à la colloïde hypophysaire.

Le produit de sécrétion de la glande pituitaire suivrait les fibres nerveuses de la tige pour se répandre dans le plancher du III[e] ventricule et agir directement sur les centres nerveux. C'est ce que COLLIN appelle la *neurocrinie hypophysaire.*

D'un autre côté, en 1930, TRENDELENBURG, SATO montrent l'accroissement après hypophysectomie d'un produit anti-diurétique contenu normalement, quoiqu'en quantité assez faible, dans le tuber cinereum. Ils admettent la possibilité d'une suppléance sécrétoire de la post-hypohyse par les tissus de la région infundibulo-tubérienne, *l'hypophyse et le plancher du III[e] ventricule ne formant qu'un seul et même organe glandulaire.*

Au point de vue clinique, LABBÉ, AZERAD, BOULIN, JUSTIN-BESANÇON et SIMONNET, publient en 1930 une observation clinique qui leur a permis une étude très approfondie de l'extrait de post-hypophyse et de son action.

Reprenant les procédés de KAMM et de ses collaborateurs (1928), ils ont pu séparer un principe P, presseur et anti-diurétique, et un principe O, ocytocique, sans action sur la diurèse. Le principe P a une action anti-diurétique extrêmement nette. Une purification très poussée a permis d'obtenir avec 2 mgr. seulement de substance une chute de la diurèse de 13 litres à 450 cc.

En 1931, GILBERT-DREYFUS, dans une monographie, Claude GAUTIER, dans un article documentaire, constataient les résultats extrêmement brillants donnés par les extraits de lobe postérieur dans le diabète insipide primaire et faisaient remarquer que nous ne possédons actuellement aucun test physiologique nous permettant d'apprécier l'état fonctionnel de l'hypophyse. Cette carence rend impossible l'interprétation pathogénique rigoureuse des cas de diabète insipide au cours d'affections nerveuses, telles que le parkinsonisme, qui respectent en apparence l'hypohyse, mais peuvent, peut-être, en troubler le fonctionnement.

Comme on le voit la question du diabète insipide est en pleine évolution : par l'expérimentation physiologique, par l'étude pharmacodynamique des extraits hypophysaires, des faits nouveaux surgissent chaque jour et l'on a l'impression déjà par ce court historique que l'immense progrès réalisé par la belle découverte de CAMUS et ROUSSY laissait cependant sans réponse un certain nombre d'énigmes relatives à la pathogénie du diabète insipide.

## B.- Anatomie et Histologie

Pour bien comprendre et pour bien exposer ce problème rappelons l'anatomie macroscopique et microscopique de l'hypophyse et aussi de la région du système nerveux avec laquelle elle est en rapport et dont l'importance a été si brillamment établie par CAMUS et ROUSSY.

*a*) HYPOPHYSE. — L'hypophyse est une petite masse impaire et médiane, à grand axe transversal, appendue à l'extrémité inférieure de la tige pituitaire, dont elle paraît être, à première vue, le prolongement.

Située en arrière du chiasma optique et en avant des tubercules mamillaires, l'hypophyse répond à la portion moyenne de la base du crâne ; elle est logée dans la selle turcique qu'elle remplit complètement.

Le mince pédicule auquel est fixé le corps pituitaire se rattache lui-même à un renflement médian, conique, de couleur grisâtre : le *tuber cinereum.*

Chez l'homme le volume de l'hypophyse est celui d'une petite noisette, son poids est d'environ 40 cgr.

*Macroscopiquement* l'hypophyse paraît constituée par deux parties :

1° *Un lobe antérieur,* le plus volumineux, de couleur rougeâtre ;

2° *Un lobe postérieur,* beaucoup plus petit, de couleur grisâtre.

Ces deux lobes sont séparés par une fente : *la fente hypophysaire* ou para-nerveuse, très marquée chez certains animaux.

Chez l'homme, cette fente est plus ou moins oblitérée et divisée par des tractus conjonctifs.

La tige pituitaire ne s'implante que sur le lobe postérieur, elle n'a avec le lobe antérieur que des rapports de contiguité.

*Au microscope,* l'examen de l'hypophyse montre l'existence entre les lobes, postérieur et antérieur, d'une troisième partie rattachée au lobe antérieur et séparée du lobe postérieur par la fente hypophysaire.

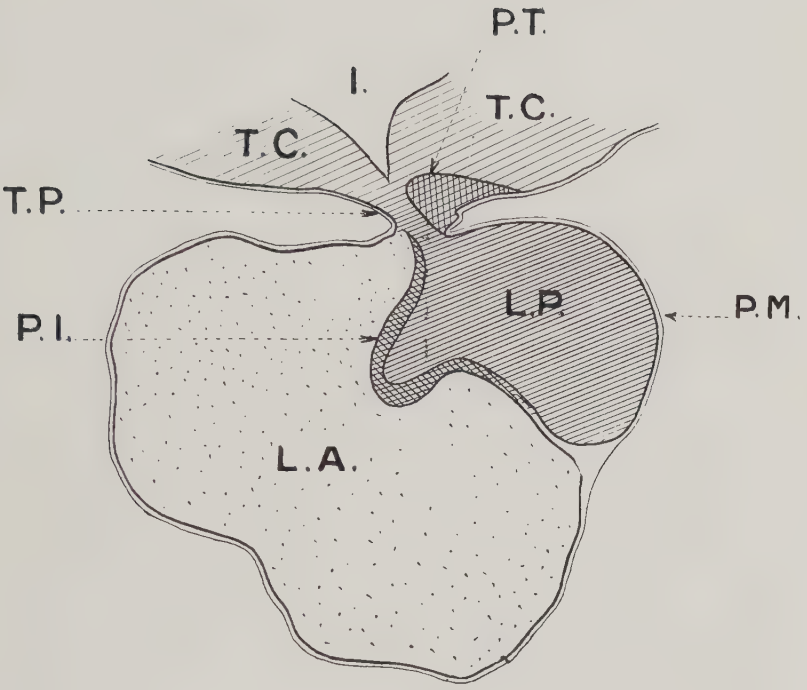
C'est la *pars intermedia* qui, chez certains animaux, entoure le lobe postérieur à la manière d'un manteau.

Elle se prolonge autour de la tige pituitaire par la *pars tuberalis* dont le contact étroit avec le plancher du III[e] ventricule rend très difficile l'ablation complète de la glande pituitaire sans lésion du tuber cinereum.

Examinons rapidement la structure histologique de ces trois parties.

Le *lobe antérieur* est formé de cellules groupées, tantôt en petits amas, tantôt en travées, près de la structure glandulaire. Entre ces diverses formations apparaissent de fines travées conjonctives et, surtout, de très nombreux capillaires dont le contact intime avec les éléments cellulaires est un des traits caractéristiques des glandes vasculaires sanguines.

Les cellules que l'on rencontre dans cette partie de l'hypophyse ne présentent pas toutes le même aspect morphologique. On voit sur les coupes des cellules bourrées de grains éosinophiles et des cellules cyanophiles (basophiles) caractérisées par la présence dans leur protoplasma granuleux de vacuoles qui contiennent les unes de la graisse, les autres des boules de colloïde intraprotoplasmique. A côté de ces




**Coupe sagittale schématique de l'Hypophyse et du Tuber Cinereum**

L. A. — Lobe antérieur.
L. P. — Lobe postérieur.
I. — Infundibulum.
P. I. — Pars intermédia.
P. T. — Pars Tuberalis.
P. M. — Pie mère.
T. P. — Tige pituitaire.
T. C. — Tuber cinereum.

deux sortes de cellules chromophiles, on trouve également des cellules chromophobes — ou cellules principales — à protoplasma clair, à peine coloré et quelquefois visibles seulement par leur noyau. D'après R. COLLIN les cellules de ce lobe de l'hypophyse, morphologiquement diverses, sont fonctionnellement une : la cellule principale représente l'élément initial ; elle se transforme en cellule éosinophile, puis en cellule cyanophile, d'abord granuleuse, puis hypercyanophile. Enfin, par fonte holocrine élémentaire ou trabéculaire, ces cellules donnent naissance à la colloïde hypophysaire. Dans le lobe antérieur cette colloïde demeure intercordonale pendant un certain temps, puis elle est excrétée.

Le *lobe intermédiaire* contient des cellules semblables à celle du lobe antérieur. Il est surtout caractérisé par la présence de vésicules de colloïdes, en nombre très variable, et par des flaques de colloïde logées dans le tissu conjonctif et dépourvues de tout revêtement épithélial.

Le *lobe postérieur* ou nerveux est formé de fines fibrilles collagènes et d'un très grand nombre de fibres névrogliques.

La partie la plus importante de ce lobe est réfractaire aux colorants habituels. Elle présente un feutrage tourbillonnaire dans lequel on aperçoit des cellules pigmentaires rassemblées ça et là en amas, et de la substance colloïde qui se trouve, en grains, dans les gaines péri-vasculaires et dans les espaces neuro-interstitiels.

L'histologie nous apprend, en outre, que la glande pituitaire (lobes antérieur et intermédiaire) donne naissance à deux sortes de produits : la *substance colloïde* et des substances lipoïdes.

Le comportement différent de la substance col-

loïde vis-à-vis d'un même colorant a incité plusieurs auteurs, et plus spécialement KRAUS (1914), à admettre la pluralité chimique de cette substance. Rémy COLLIN, au contraire, pense qu'il n'y a pas lieu d'accorder de valeur chimique aux variations de l'aspect morphologique de la colloïde : ces variations seraient dues avant tout à des différences dans le degré de concentration de ce corps.

Les histologistes ont également établi que la colloïde formée dans le lobe antérieur chemine le long des fentes creusées dans le tissu conjonctif de l'organe, gagne la neurhypohyse et de là le tuber cinereum. Ils ont également décelé la présence de colloïde dans le liquide céphalo-rachidien ; quant à son passage dans le sang, s'il n'est pas démontré, il est extrêmement probable.

*b*) TIGE PITUITAIRE.— La tige pituitaire, comme nous l'avons vu, s'insère d'une part sur le lobe postérieur de l'hypophyse, d'autre part sur le tuber cinereum.

Elle est constituée surtout de fibres amyéliniques. On y retrouve, indépendamment des vaisseaux, de véritables flaques de colloïde, cernées par les fibres nerveuses. Celles-ci, qu'accompagnent des vaisseaux tortueux, décrivent de véritables tourbillons qui rendent leur poursuite difficile. On sait cependant qu'elles se divisent et s'épuisent à force de se ramifier, dans le lobe nerveux dont elles forment l'élément prépondérent.

Dans le lobe intermédiaire pénètrent également des fibrilles nerveuses qui passent directement par la tige pituitaire, ou proviennent du plexus de la neurhypophyse. Arrivées dans le lobe intermédiaire, ces fibrilles s'y arborisent au-dessous de l'épithélium qui tapisse les vésicules.

Quelques-unes de ces arborisations entrent en contact avec des cellules ovoïdes d'un type spécial, au moyen de petits boutons, ou de calices acoustiques.

Ces aspects décrits par CAJAL, GEMELI, TELLO, suggèrent l'idée d'un dispositif sensoriel, mais nous ignorons complètement à quelles sensations ce dispositif sert d'intermédiaire.

*c*) TUBER CINEREUM. — Le tuber cinereum, ou éminence cendrée, est une saillie arrondie, de couleur grise, qui forme la partie antérieure du losange opto-pédonculaire. Il est limité, en avant par les bords internes des deux bandelettes optiques, en arrière, par le bord antérieur des corps mamillaires.

Vu par sa face ventriculaire le tuber cinereum continue la forme générale d'entonnoir aplati présentée par le III[e] ventricule et forme ainsi l'*infundibulum*, dont le sommet s'enfonce plus ou moins dans la tige pituitaire pour former le *diverticule de l'infundibulum*.

Lorsqu'on étudie sur des coupes vertico-frontales la paroi tubérienne du III[e] ventricule on est frappé de son importance.

Mince vers son sommet, au niveau du cul de sac du tuber, elle augmente rapidement le volume vers sa base d'implantation. Elle présente ainsi, dans son ensemble sur une coupe vertico-frontale, l'aspect d'un triangle à sommet inféro-interne dont la hauteur varie singulièrement selon la coupe envisagée.

En avant, on voit apparaître la première ébauche de la paroi du tuber au niveau du chiasma optique ; en arrière, on la voit disparaître au niveau des corps mamillaires où elle se continue avec la substance perforée postérieure.

C'est au niveau de la tige pituitaire que le tuber

cinereum atteint sa plus grande hauteur et sa plus grande épaisseur. En haut le sillon de MONRO le sépare de la substance grise juxta-ventriculaire ; latéralement, il entre en rapport, d'avant en arrière, avec la substance perforée antérieure, la région sous-lenticulaire et la partie ventriculaire du thalamus antérieur.

Le tuber cinereum contient des noyaux gris et des formations blanches.

Les formations blanches sont :

1° Le faisceau du tuber cinereum qui apparaît sur les coupes sagittales comme un simple faisceau de fibres dirigé en haut et en arrière.

2° Des fibres éparses ou lachement groupées qui se dirigent vers le thalamus inférieur et la région sous-optique. Les unes proviennent des faisceaux que nous allons signaler maintenant, les autres prennent naissance dans le tuber lui-même.

3° Le pilier antérieur du trigone pénètre dans la région de l'infundibulum qu'il sépare grossièrement de la région sous-optique.

4° Le pédoncule inféro-interne du thalamus ne fait qu'effleurer la région pour s'en échapper par la partie dorsale.

5° L'anse lenticulaire envoie un faisceau de fibres qui vient se perdre dans la substance du tuber cinereum.

Les noyaux gris :

Ces noyaux ont acquis une grande importance depuis les travaux de CAMUS et ROUSSY qui attribuent à leur destruction le syndrome polyurique. La substance du tuber cinereum est tout entière parsemée de cellules en semis, peu colorées, mais nombreuses qui constituent :

*Le noyau diffus, parvo-cellulaire du tuber cinereum.*

De plus on trouve des groupes plus compacts, hyperchromophiles, ayant une tendance remarquable à rentrer en rapport avec les formations blanches de la région. On peut en distinguer chez l'homme trois principaux :

1° *Le noyau péri-ventriculaire juxta-trigonal* qui entoure le pilier antérieur du trigone à la façon d'un manchon beaucoup plus épais au niveau de la partie interne juxta-ventriculaire. Ces éléments sont serrés, et tranchent violemment sur le fond par leur chromophilie.

2° *Le noyau ventral du tuber* qui forme une masse grise plus étendue que la précédente, située à la partie ventrale du tuber, en dedans de la bandelette optique. Ce noyau augmente d'importance à mesure que l'on se dirige en arrière. Il se termine alors sans limite précise, en se poursuivant par des traînées avec le noyau magno-cellulaire du corps mamillaire.

En dedans, quelques traînées semblent le relier à son homologue.

3° *Le noyau de la bandelette optique* qui est surtout formé de cellules placées à la partie dorsale de la bandelette mais qui contient en outre quelques éléments jusque vers la partie ventrale de la bandelette optique.

Enfin, il existe un petit noyau moins important : *le noyau supra-optique accessoire* bien isolé et situé en haut et en dedans du précédent.

Nous connaissons maintenant la constitution anatomique de l'hypophyse et du tuber cinereum ; étudions rapidement leur embryologie, car les constatations que cette étude va nous permettre pourront être d'une grande utilité dans l'interprétation des documents anatomo-cliniques, physiologiques et thérapeutiques qui forment la base de ce travail.

## C. - Embryologie

L'hétérogénéité de structure de l'hypophyse, ses rapports étroits avec le tuber cinereum s'expliquent très clairement par son développement embryologique : l'embryogénèse est en effet différente suivant que l'on considère le lobe postérieur ou le lobe antérieur.

Le lobe postérieur naît d'une évagination du plancher du cerveau intermédiaire, dont l'extrémité forme le lobe nerveux proprement dit, alors que la base représente l'infundibulum et la partie moyenne de la tige pituitaire.

Le lobe antérieur se forme aux dépens d'une ébauche pharyngienne ou plus exactement d'une poche endo-ectodermique qui prend naissance au fond de l'angle stomodéo-intestinal. Cette poche fait saillie dans le crâne et va à la rencontre de l'ébauche nerveuse pour constituer le lobe glandulaire.

C'est de l'accollement de ces deux parties (pars nervosa et pars buccalis) que naît l'hypophyse. Ainsi que le fait remarquer COLLIN, une physe est une expansion cérébrale et l'hypophyse correspond au sens strict du mot à l'infundibulum et au lobe nerveux ; le lobe antérieur de structure glandulaire devrait seul s'appeler glande pituitaire. Dans la terminologie courante les mots hypophyse et glande pituitaire s'emploient indifféremment pour dénommer l'organe entier, dont on distingue les lobes, par leur caractéristique topographique, en antérieur, intermédiaire, postérieur.

A côté des données embryologiques pures, plaçons des faits expérimentaux du plus haut intérêt, parce qu'ils mettent en évidence l'importance de l'association des deux lobes de l'hypophyse.

Lorsqu'à des têtards de 4 mm. on enlève l'ébauche

buccale de l'hypophyse (SMITH 1910), l'infundibulum ne se développe pas, ou ne le fait que très imparfaitement ; le lobe nerveux est plus ou moins atrophié ; le plancher du III[e] ventricule reste membraneux, mais il suffit qu'un fragment de l'ébauche buccale ait été respecté pour qu'il détermine dans son voisinage un épanouissement du III[e] ventricule. Si le fragment a conservé sa situation habituelle, l'infundibulum et le lobe nerveux sont à peu près normaux. Par contre, si le fragment, déjeté par l'intervention, a pris contact en un point inaccoutumé du plancher du III[e] ventricule, c'est en ce point que se développera un nouveau lobe nerveux, à quelque distance de la neurhypophyse normale. Il semble que l'inverse ne se produise pas; le lobe nerveux n'a aucune influence sur le développement du lobe postérieur (HABERFELD 1909).

Il est remarquable que, contrairement à ce que l'on observe en général, ce soit une ébauche épithéliale qui commande ici le développement d'un tissu nerveux. Ce fait souligne bien l'importance de la juxtaposition de deux formations d'origine très différente. Il renforce l'hypothèse d'une association fonctionnelle de la glande pituitaire et du tuber cinereum.

Lorsque l'on considère les rapports étroits de la partie postérieure de l'hypophyse avec le plancher du III[e] ventricule : rapports de voisinage, relations nerveuses, similitude d'origine, on comprend les difficultés éprouvées par les physiologistes pour différencier nettement le rôle de la glande du rôle des centres nerveux.

A la lumière de ces connaissances embryologiques, anatomiques et histologiques, nous allons maintenant passer en revue les faits cliniques et expérimentaux qui forment les données de ce problème.

CHAPITRE II

# Les données du problème

# A. - Les Faits Anatomo-Cliniques

Nous trouvons dans la littérature de très nombreuses observations de diabète insipide, mais, rares sont celles qui pourraient servir de base scientifique à une théorie pathogénique de ce syndrome.

Jusqu'à 1910, en effet, avant les publications de CUSHING l'attention n'avait pas été attirée sur le rôle possible de l'hypophyse. Les observations publiées au cours de cette période montrent une grande diversité de localisation des lésions et une absence complète d'études microscopiques.

MOSLER (1868) signale une tumeur du IV[e] ventricule ; MASSOT (1872) un carcinome de la glande pinéale ; DICKINSON (1875), MOORE (1881), BUTTERSACK (1884), VON HOESSLIN (1885), GANDERER (1689), OPPENHEIN, CHASSAIGNAC (1910), JACQUEMONT (1910), FRIEDBERG (1910), indiquent différentes lésions syphilitiques, bacillaires, tumorales ou traumatiques, mais n'examinent ni l'hypophyse ni le tuber cinereum.

L'état de la glande pituitaire est noté cependant par FACIO, DRESCHFELD, HAGENBACH, KONIGHOFFER et WEIL, qui n'y trouvent aucune lésion macroscopique, par RATH (1888) qui publie un cas de sarcome de l'hypophyse accompagné de diabète insipide. La glande était complètement transformée en une masse tumorale, mais il n'y a pas de description histologique.

Depuis de nombreux auteurs : BORELLI, GOLDZICHER, CUSHING en 1913, BERBLINGER, SIMMONDS, VON GIERKE, SCHMORL, FRAENKEL, MEYERBERG en 1914, SEKIGUCHI en 1916, CHAUFFARD en 1920, VERRON en 1921 ont publié des cas de diabète insipide

dans lesquels l'hypophyse était plus ou moins détruite par une tumeur, une gomme, un tubercule ou une lésion traumatique. Dans aucun de ces cas il n'y avait de lésions macroscopiques du plancher du III[e] ventricule, mais aucun examen histologique ne fut pratiqué. CAMUS, ROUSSY et LE GRAND en 1922, publient une observation de diabète insipide par abcès de l'hypophyse. Macroscopiquement la glande est détruite et le tuber intact, mais l'examen histologique révèle une infiltration cellulaire interstitielle de l'espace opto-pédonculaire.

FINK, en 1926, découvre à l'autopsie d'un cas de diabète insipide une gomme qui détruit complètement le lobe postérieur, le lobe intermédiaire, l'infundibulum, et ne laisse qu'une faible partie du lobe antérieur. Cependant un examen histologique soigneux n'a montré aucune atteinte du tuber cinereum.

A ces observations s'oppose toute une série de cas où la polyurie s'associe à des lésions du plancher du III[e] ventricule, l'hypophyse étant absolument indemne.

BARTELS, en 1906, signale un cas de diabète insipide provoqué par un carcinome de la base du cerveau s'étendant dans le III[e] ventricule et détruisant la tige pituitaire. L'hypophyse de taille normale était intacte au point de vue histologique.

HAUSHALTER et LUCIEN, en 1908, mentionnent une tumeur de la base du cerveau, placée en bordure du tuber cinereum, repoussant vers le haut la base du cerveau. L'infundibulum n'était pas touché et l'hypophyse se montrait normale à l'examen microscopique.

KNOBLOCH et FISCHER, en 1909, décrivent un gliome du plancher du III[e] ventricule. L'hypophyse

intacte ne montrait qu'une légère hyperplasie accompagnée de l'accroissement de la quantité de pigments contenus dans le lobe postérieur.

Claude et Lhermitte, en 1917, signalent une tumeur épithéliale kystique formée sur la paroi du IIIe ventricule à la limite de l'infundibulum ; l'hypophyse est intacte.

Babonniex et Lhermitte, en 1927, dans un cas de diabète insipide ne relèvent aucune lésion de l'hypophyse, tandis que le tuber cinereum montre des lésions inflammatoires très nettes et une altération marquée de ses éléments cellulaires propres.

Comme on le voit les données anatomo-cliniques sont souvent contradictoires et viennent appuyer tantôt la théorie neurogéniste, tantôt la théorie endocrinogéniste.

Pour illustrer ce fait, voici in extenso, deux des observations les plus récentes, l'une fit en 1929 l'objet d'une étude Futcher, l'autre fut publiée par notre Maître M. le Dr Benhamou avec M. le Dr Montpellier et Et. Curtillet.

## OBSERVATION DE FUTCHER

*Tumeur du tuber cinereum laissant l'hypophyse complètement intacte*

O... H., homme marié de 44 ans, chauffeur, entre à la « Church home and infirmary », le 9 novembre 1927 ; il se plaint d'une douleur violente siégeant dans la partie inférieure du dos et se propageant dans les cuisses, d'une soif intense et de l'émission d'énormes quantités d'urines.

Les antécédents familiaux sont sans intérêt.

On ne trouve rien d'important dans ses antécédents personnels si ce n'est une gonorrhée à l'âge de 20 ans et une attaque de lumbago il y a 9 ans. Il affirme avoir joui d'une santé excellente jusqu'au début de la maladie actuelle. Il fut employé comme chauffeur pendant plusieurs années.

La maladie actuelle a débuté six mois avant l'entrée à l'hôpital, par une toux légère ; dans la dernière semaine d'août apparaissent des sueurs nocturnes. En septembre, légère hémorragie pulmonaire. Le médecin de la Société importante qui l'occupe soupçonne « une Tuberculose pulmonaire » et le fait entrer au Sanatorium d'état de Sabillarville (Maryland), où il reste environ six semaines avant d'entrer à la « Church home and infirmary ».

Deux semaines avant son entrée dans ce dernier établissement, il commence à ressentir des douleurs violentes dans la région lombaire et à la face externe des cuisses. En même temps apparaissent une soif intense et une polyurie marquée.

Bien que le malade fut soupçonné de tuberculose pulmonaire, aucun bacille tuberculeux ne fut jamais trouvé dans ses crachats.

Récemment, il avait remarqué une tumeur saillante au niveau de sa région temporale gauche. Il avait perdu 30 livres durant les six derniers mois. Les douleurs lombaires devinrent si intenses que le Dr Cullen, directeur du Sanatorium, envoya le malade à Baltimore pour consulter le Dr Benett sur la cause de ces troubles. Il quitte le Sanatorium le 9 novembre et au cours du voyage entre dans le délire avec désorientation dans le temps et dans l'espace. A l'arrivée à Baltimore, il avait une température si élevée, et son état paraissait si grave que le médecin le fit entrer le soir même à l'hôpital.

Le Dr Benett après l'avoir examiné nous appela en consultation.

EXAMEN. — Malade vu le 10 novembre 1927, le lendemain de son entrée. Il se plaint de douleurs lombaires violentes se propageant dans les cuisses et, au cours de l'examen il absorbe à plusieurs reprises de longues gorgées d'eau. Etat de nutrition moyenne, pas d'anémie ni de cyanose marquées. Pas d'ictère.

*Crâne* : Sur la région temporo-frontale gauche, excroissance de 4 cm. de diamètre environ à bord cratériforme.

*Yeux* : Pas d'exophtalmie. Inégalité pupillaire, la pupille gauche étant plus grande que la droite. Peu de réaction à la lumière mais réponse nette à l'accomodation.

*Pouls :* Normal — pas de sclérose palpable.

*Thorax :* Expansion diminuée dans tout le côté droit. Les espaces intercostaux inférieurs sont partiellement comblés.

*POUMONS.— Droit*: Vibrations diminuées au-dessous de la troisième côte, en avant et dans toute la région axillaire. Dans cette zone, matité marquée à la percussion et résistance augmentée. Bruits respiratoires affaiblis. Résonnance vocale diminuée. Pas de râles. En arrière, vibrations exagérées dans la fosse sous-épineuse, diminuées dans la partie inférieure de la région inter-scapulaire, abolies dans la région sous-scapulaire. Matité marquée et résistance augmentée dans toute la plage pulmonaire, affaiblissement des bruits respiratoires. Quelques râles humides dans la fosse sous-épineuse. Résonnance vocale un peu exagérée au sommet mais presque abolie dans les bases.

*Gauche :* Percussion et auscultation normales en dehors de quelques râles humides à la base.

*Cœur :* Bruits normaux. Par la percussion on détermine le bord gauche au niveau de la ligne mamillaire, pas de matité perceptible au niveau du manubrium.

*Abdomen :* Pas d'ascite, matité hépatique à 3 cm. 5 au-dessous du rebord costal. Bord non palpable, pas de nodules perceptibles à la surface. Rate non palpable. Pas de masses intra-abdominales.

Pas d'œdème du coup de pied.

*Réflexes tendineux très exagérés.*

Réflexes cutanés : normaux.

*Articulations :* Pas d'arthrites des extrémités.

*Rachis :* La position assise provoque de violentes douleurs lombaires. La colonne lombaire est presque immobile. Pas de cyphose ni de scoliose.

*Système ganglionnaire :* Pas d'hypertrophie ganglionnaire.

IMPRESSIONS. — 1° L'examen pulmonaire qui devra être complété par une étude radioscopique fait penser en l'absence de déviation du cœur vers la gauche, à une tumeur du poumon droit et de la plèvre.

2° Bien qu'elle semble improbable, il faudra éliminer la tuberculose pleuro-pulmonaire.

3° La tumeur du temporal fait penser à une métastase cancéreuse bien que l'on doive penser à une gomme, par suite de l'inégalité pupillaire et de l'Argyll-Robertson du malade.

4° Le Diabète Insipide suggère une atteinte de l'Hypophyse par une métastase ou une gomme. Le

malade a uriné 8170 cc. en moins de 24 heures depuis son entrée.

*Etudes consécutives et cours de la maladie.* — On a mesuré chaque jour la quantité de liquide absorbée par le malade et la quantité d'urines émises, jusqu'au 28 novembre, jour du décès.

Urines très pâles avec une densité moyenne de 1004. Pas d'albumine ni de sucre, quelques globules rouges et quelques cellules de pus.

La plus grande quantité d'urine émise fut 10.900 cc. le 13 novembre, la plus forte absorption de liquide fut 12.000 cc. le 18 novembre.

Le 13 novembre, on pratique une injection hypodermique de 1 cc. de pituitrine. Le 14 novembre, les injections sont portées à deux par jour et le 16 les urines tombent à 5.150 cc. Les urines remontant à 9.375 cc. et l'ingestion d'eau à 12.000 cc. le 18 novembre; on pratique le 19 trois injections de 1 cmc. de pituitrine. Les urines tombent à 5.500 cc. et l'ingestion d'eau à 7.000 cc.

Le 22 novembre, les mesures d'eau et d'urine étaient respectivement de 4.500 et 5.200 cc. La dernière injection de pituitrine fut pratiquée ce jour-là. Depuis les urines et l'absorption d'eau continuèrent à diminuer, mais il fut impossible d'avoir des chiffres exacts, le malade ayant du subdélire et une semi-stupeur pendant les quatre jours qui ont précédé la mort. Le décès se produisit le 28 novembre.

*Autopsie.* — Pratiquée par le Dr FRIED en présence de l'auteur :

Poumon droit complètement envahi par le cancer avec métastases dans les ganglions médiatinaux et péribronchiques. Métastases dans le foie, le pancréas, l'os temporal et le cerveau.

Notre attention était surtout attirée vers les lésions cérébrales. A l'ouverture du crâne, on trouve

une lésion du temporal gauche par une tumeur métastatique. La tumeur avait poussé sous le muscle temporal et s'était étendue intérieurement, comprimant le lobe frontal gauche, sans qu'il y ait atteinte réelle de ce lobe. Pas d'autres nodules cancéreux à la surface du cerveau.

La base du cerveau fut soigneusement étudiée in situ. Il n'y avait aucune masse tumorale visible à la surface de la région infundibulaire. Le corps de l'hypophyse était de volume normal et ne montrait aucune trace d'atteinte métastatique.

Le cerveau fut congelé puis sectionné. On trouve dans l'hypothalamus une tumeur de 3 cm. de diamètre atteignant l'infundibulum et le tuber cinereum. Il n'y avait aucune saillie à la base du cerveau et pas de signes de compression de la tige pituitaire.

La tumeur commençait immédiatement au-dessous de la pie-mère, au point d'attache de la tige pituitaire et s'étendait vers le haut dans la substance hypothalamique, à une profondeur de 3 c. Il y avait aussi dans le pont un nodule métastatique de 1 cm. de diamètre environ.

L'examen histologique de la tumeur pulmonaire primitive et des tumeurs métastatiques de l'hypothalamus et d'ailleurs, a montré que l'on avait affaire à un carcimone alvéolaire d'origine bronchique.

## OBSERVATION DE M. LE Dr BENHAMOU
publiée avec M. le Dr MONPTELLIER et E. CURTILLET

*Destruction massive de l'hypophyse par une métastase cancéreuse, lésions très minimes du tuber cinereum*

Michel D..., 42 ans, journalier sur les quais, entre à l'hôpital le 9 septembre 1929 pour des douleurs

localisées dans le membre inférieur droit et qui ont fait porter le diagnostic de sciatique.

Le début de l'affection remonte à sept ou huit mois : douleurs sourdes dans la région lombaire avec irradiations dans les membres inférieurs ; puis faiblesse progressive de ces membres ; asthénie généralisée ; amaigrissement sensible. Il y a trois mois le malade est obligé d'interrompre son dur métier. La station debout, la marche sont devenues difficiles, moindre mouvement déterminant des crises pénibles, intolérables, le long des deux membres inférieurs, mais plus particulièrement sur le trajet du sciatique droit.

Il ne semble pas qu'on puisse rattacher aux antécédents du malade les troubles dont il se plaint actuellement. Il a eu, il y a vingt ans, en Roumanie, le typhus. Pas de séquelles artérielles. Pas de syphilis. Pas de tabagisme. Pas d'éthylisme. Marié, sa femme et ses quatre enfants de quinze, douze, dix et sept ans sont bien portants. Parents morts d'affections indéterminées.

A l'examen de ce malade, on est frappé par l'atteinte de l'état général. L'amaigrissement est important, le facies misérable. L'attention est en outre attirée par l'existence d'une petite tumeur siégeant au niveau de la clavicule gauche, du volume d'une noisette, dure, indolore, mobilisable sur les plans profonds, n'adhérant pas à la peau qui la recouvre. Sur la face latérale droite du cou, dans la région rétromaxilliaire droite, on trouve d'autres tumeurs, un peu plus petites. Une recherche minutieuse permet de découvrir des masses analogues dans la fosse sous-épineuse droite, au-dessous de la crête iliaque droite, sur la fesse droite, dans le triangle de Scarpa droit : indolores comme les précédentes, elles affec-

tent tantôt une forme arrondie, tantôt une forme oblongue en noyau d'olive. Si la plupart d'entre elles sont sous-cutanées, quelques-unes sont intradermiques, d'autres enchâssées dans les muscles, d'autres enfin mobilisables seulement dans le centre tranversal, comme si elles étaient attenantes à un cordon nerveux. Ces masses ne sont apparues que depuis un mois environ. On remarque en outre sur le thorax de nombreux naevi pigmentaires et sur le front une pigmentation jaunâtre, peu intense, à contours irréguliers.

Le malade debout, on ne constate aucune déformation de la colonne vertébrale, ni du bassin, aucune douleur à la pression des vertèbres dorso-lombaires et sacrées, ni des masses musculaires paravertébrales. La démarche lente, un peu hésitante, ne présente d'abord rien de particulier : pas de steppage, pas de boiterie ; mais à peine le malade a-t-il fait quelques pas qu'il s'arrête en gémissant et pressant sa cuisse droite des deux mains pour chercher à soulager les douleurs atroces qu'il ressent. Les membres inférieurs présentent l'un et l'autre de l'atrophie musculaire, prédominant surtout dans le groupe des fessiers droits. Tonicité, contractilité idiomusculaire, normales. Force musculaire diminuée. La pression des masses musculaires est douloureuse aux cuisses. Le réflexe achilléen est aboli à droite, normal à gauche ; le réflexe rotulien diminué à droite, davantage perceptible à gauche. Réflexe médiopubien normal. Réflexes cutanés plantaires, en flexion des deux côtés. Les réflexes crémastériens et abdominaux existent. Sensibilité normale à tous les modes. Pas de troubles sphinctériens. Aux membres supérieurs, l'examen neuromusculaire est négatif. Musculature extrinsèque et intrinsèque de l'œil, normale.

On ne trouve rien dans l'abdomen ou le bassin qui puisse expliquer ces douleurs ; le foie déborde légèrement le rebord costal et forme dans l'épigastre une sorte de languette un peu pure ; à ce niveau existe une petite tumeur sous-cutanée dure et indolore. La rate n'est pas perceptible. Pas d'adénopathies. Le toucher rectal révèle dans la paroi rectale antérieure deux nodules arrondis, du volume d'une noisette, rappelant la sensation des nodules cutanés; mais la prostate est normale. Rien à signaler du côté de l'appareil digestif, ni des autres appareils. Corps thyroïde normal.

1° Sang : urée, 0,33 ; Wassermann négatif ; G.R. 4.120.000 ; G.B. 7.000 ; polys, 67 ; monos, 12 ; lymphos, 21.

2° Liquide céphalo-rachidien : teinte normale ; tension 15 au Claude ; Quaeckenstedt normal ; cytologie, 4 éléments ; albumine, 0,30.

3° Réactions électriques : dans le domaine du sciatique poplité interne droit, hypoexcitabilité aux deux formes de courant avec égalité polaire au galvanique.

4° Radiographie de la colonne vertébrale, de face et de profil ; aucune déformation, pas de traces d'altérations ostéoporotiques ou condensantes.

5° Lipiodol intrarachidien : arrêt d'aspect habituel au niveau de l'interligne lombo-sacré (anomalie du cul-de-sac).

6° Biopsie d'une petite tumeur sous-cutanée du cou : il s'agit d'un ganglion lymphatique, à architecture bouleversée, à réaction réticulo-endothéliale vigoureuse ; pas d'envahissement néoplasique, du moins sur les coupes examinées.

En somme, les caractères des douleurs sciatiques, l'amaigrissement nous orientaient vers une compression des racines lombo-sacrées d'origine néoplasique, mais nous ne trouvions pas sur les films les signes radiologiques de la vertèbre cancéreuse, ni dans l'examen clinique le néoplasme primitif. Pendant une quinzaine de jours, sous l'influence du repos absolu, les douleurs, quoique sourdes, parurent s'apaiser un peu. En même temps de nouvelles tumeurs cutanées appaissaient aux deux bras, à la face postérieure des cuisses, au cuir chevelu, tandis que celles que nous avions observées augmentaient de volume. De plus, on apercevait quelques taches café au lait en arrière de l'épaule gauche. Avec ces nodosités multiples dont quelques-unes semblaient placées sur le trajet des nerfs, avec les pigmentations anormales et les nævi, le malade évoquait l'aspect d'un sujet atteint d'un syndrome de Recklinghausen.

Bientôt les douleurs lombo-sciatiques réapparaissaient plus violentes que jamais, nécessitant des piqûres de morphine matin et soir. Elles irradiaient d'ailleurs dans la partie inférieure de l'abdomen. Le malade, confiné au lit, conservait cependant son appétit, n'avait ni vomissements, ni diarrhée. Pensant que les tumeurs cutanées donneraient la clef du diagnostic, nous refîmes une nouvelle biopsie le 23 octobre : cette fois, l'examen d'un nodule du cou, adhérant aux plans profonds, nous révéla sa nature épithéliomateuse et permit de conclure à une métastase d'un cancer des voies digestives. Un examen radioscopique sembla corroborer le protocole histologique : nous trouvions une lacune pylorique, de caractère persistant, que le radiologiste considérait comme une image typique de néoplasme gastrique. Pas de ganglion sus-claviculaire. Foie présentant toujours la même hypertrophie en languette, mais

de consistance plus pierreuse. Rate perceptible, dépassant de deux travers de doigt le rebord costal. Abdomen ballonné, sans ascite. De nouvelles radiographies de la colonne vertébrale ne donnent toujours aucune image suspecte. Un lipiodol épidural montre un arrêt au même niveau que le lipiodol intra-arachnoïdien. Sang : G. R., 3.720.000 ; G. B., 11.000 ; polys, 63 ; monos, 10 ; lymphos, 27.

Le 31 octobre, brusquement, la quantité d'urine émise par le malade augmente considérablement, passant de 2 à 3 litres à 9 et 10 litres environ. Urine claire, limpide, non mousseuse, ne contenant ni sucre, ni albumine. Le syndrome de diabète insipide est tel que le malade, oubliant ses douleurs lombo-sciatiques, littéralement torturé par la soif, réclame sans cesse de l'eau fraîche, de la bière, sans être jamais soulagé. Une radiographie de la selle turcique la montre normale. Pas de troubles oculaires. Du 13 au 17 novembre, on injecte chaque jour 1 cc. d'extrait post-hypophysaire. Le taux des urines descend aussitôt autour de 6 litres environ. Le 17 novembre, nous injectons matin et soir une ampoule de post-hypophyse : le soulagement est plus marqué, le taux des urines oscille entre 2 litres et 5 litres. Une ponction lombaire, pratiquée le 14 novembre, n'avait pas sensiblement diminué la diurèse, mais avait donné issue à un liquide d'abord clair, puis brusquement sanguinolent et épais, avec une cytose normale et 0 gr. 40 d'albumine.

Le 20 novembre, on constate la présence d'une ascite : liquide citrin avec 9 grammes d'albumine et quelques rares lymphocytes.

Le 30 novembre, le malade succombe dans un état de cachexie profonde.

*Autopsie.* — A l'ouverture de l'abdomen, il s'écoule

1 litre 1/2 environ de liquide d'ascite, louche, jaunâtre.

Le foie, de couleur rouge vineux, pèse 1.880 grammes. Au niveau du bord antérieur du lobe droit, près du ligament falciforme, zone indurée de 6 à 7 centimètres correspondant à la masse dure que l'on sentait du vivant du malade. Dix taches de bougie de la dimension d'une pièce de cinquante centimes disséminées sur la surface hépatique. A la coupe, plusieurs nodules néoplasiques, de couleur blanc rosé, qui tous atteignent la surface du foie.

La vésicule biliaire est un peu augmentée de volume et pleine de bile.

La rate, légèrement hypertrophiée, présente un infarctus au niveau de son bord antérieur.

Le poumon droit présente au niveau de la languette précardiaque un nodule néoplasique, blanc grisâtre, de la grosseur d'une mandarine. Le poumon gauche est indemne.

Agglomérés en un seul bloc nous trouvons : le pancréas, l'estomac, le duodénum, la surrénale gauche et les portions rétro-pancréatiques des gros vaisseaux. Le pancréas forme une énorme masse, plus volumineuse que le poing, irrégulièrement bosselée, qui a proliféré surtout au-dessus de la petite courbure et aussi en arrière de l'estomac. Le corps et la queue forment la plus grosse partie de cette masse ; on peut sentir dans la tête quelques nodules.

L'estomac a toute sa petite courbure envahie et adhérant au pancréas sur 7 à 8 centimètres. La musculeuse est envahie d'autant plus profondément que l'on se rapproche du pylore. La muqueuse est macroscopiquement intacte. Le feuillet postérieur du petit épiploon est envahi près de l'estomac ; le feuillet antérieur est intact.

La capsule surrénale gauche, grosse comme une mandarine, est fixée intimement par sa face antérieure au pancréas. La capsule surrénale droite n'adhère pas à ce bloc, mais contient dans son parenchyme des noyaux métastatiques.

L'aorte et la veine cave peuvent être isolées du pancréas, mais il existe entre les deux vaisseaux une lame fibro-ganglionnaire épaisse qui adhère au pancréas et qui est envahie par le processus néoplasique.

Les ganglions de la chaîne rétropancréatique, de l'arcade pancréatico-duodénale postérieure, sont également envahis.

Dans le gros bloc formé du pancréas et de la surrénale gauche, on voit pénétrer : à la face postérieure, le pneumogastrique droit et les splanchniques d'une part, le tronc cœliaque et la mésentérique supérieure d'autre part; à la partie antéro-supérieure, le pneumagastrique gauche.

Les reins ne présentent rien de particulier.

La colonne vertébrale ne présente rien d'anormal extérieurement. Nous enlevons le sacrum et les cinq vertèbres lombaires. 1° Après ouverture du canal vertébral, nous constatons : *a*) la terminaison un peu haute du cul-de-sac dureménien au niveau du disque lombo-sacré ; *b*) l'existence d'une masse gélatiniforme, jaunâtre, remplissant le canal sacré et dans laquelle baignent les nerfs sacrés. 2° Après avoir abattu les massifs articulaires et transversaires et la partie postérieure des ailerons sacrés, nous constatons que le tissu osseux est partout normal, sauf : *a*) au niveau du corps de la 5e lombaire du côté gauche où il est blanchâtre, tranchant par sa teinte anémique sur la teinte rouge vineux du tissu spongieux des autres corps vertébraux, avec une consis-

tance rappelant presque celle du sucre mouillé ; *b*) au niveau du tubercule conjugué gauche du sacrum, où une petite zone de dimensions d'une noisette présente une couleur orangée et un aspect densifié. 3° Une gangue néoplasique diffuse extra-dure-mérienne englobe les 4e et 5e racines lombaires et 1re et 2e racines sacrées droites : pour dégager les racines, il faut les tirer fortement et rompre au bistouri les adhérences qui les retiennent à cette gangue dans les canaux sacrés ou les trous de conjugaison. La dure-mère, intacte, est séparée du corps vertébral de L5 par une couche de tissu lardacé qui relie les néoformations précédentes à d'autres analogues, entourant les 1re et 2e racines sacrées et la 5e lombaire gauches. Intérieurement la dure-mère est normale.

La moelle est macroscopiquement intacte.

L'hypophyse est normale de volume, de coloration et d'aspect ; mais à la coupe elle présente une petite masse blanc grisâtre occupant le lobe postérieur. Le plancher du 3e ventricule est en apparence normal.

L'examen histologique des différents fragments d'organes a montré qu'il s'agissait d'un épithélioma primitif du pancréas de type excréteur avec métastases multiples.

Pancréas : architecture cavitaire tubulée ; en traînées et boyaux plus ou moins fragmentés, tantôt isolés dans un stroma épais et dense, tantôt confluents en plages richement cellulaires. Les éléments qui tapissent les cavités sont de hauteur variable, parfois cylindriques, plus souvent cubiques. Ils constituent un revêtement simple ou stratifié, pouvant combler entièrement le tube dont la couche de bordure est loin d'être toujours régulière. En de certaines régions, la morphologie cellulaire est tour-

mentée ; les noyaux sont bourgeonnants, hyperchromatiques, parfois déformés et fripés.

Foie : les noyaux en taches de bougie reproduisent le type anatomique de la tumeur pancréatique primitive.

Poumons : les éléments épithéliomateux s'écartent un peu du type commun, les cellules sont plus volumineuses, plus polymorphes, réunies en plages plasmodiales et douées fréquemment d'aptitudes phagocytaires.

Colonne vertébrale : on retrouve au niveau du boyau lombaire principal et du noyau sacré la disposition organoïde fondamentale. On note aussi une sorte d'œdème vésiculaire des noyaux et des protoplasmas simulant une évolution muqueuse (mucicarmin négatif). La gangue où baignent les nerfs est constituée par une substance pseudomucoïde riche en éléments diapédétiques divers, évoluant plus ou moins vers un tissu dense, fibroïde.

Hypophyse : le lobe antérieur est intact ; le lobe intermédiaire est parfaitement reconnaissable sous forme de cavités aplaties, tapissées par un revêtement cubocylindrique, cilié par endroits. Le lobe postérieur, par contre, présente de grosses lésions : *a*) sa moitié inférieure est entièrement occupée par un foyer de nécrose : magma granuleux, faiblement acidophile, où se devinent encore de vagues contours cellulaires ; autour de ce foyer nécrotique, notamment dans sa partie inférieure, on relève la présence d'éléments épithéliomateux ; *b*) la moitié supérieure est entièrement occupée par ce même tissu épithélial disposé en cordons et traînées fort irréguliers ; on y trouve fréquemment des aspects de bourgeonnement nucléaire et de division mitotique.

La tige pituitaire est occupée par un tissu identique montrant en outre des zones nécrotiques.

L'hypothalamus est intact, sauf en une petite zone très étroite correspondant à l'attache du pied de la tige et débordant de 2 à 3 millimètres d'un côté seulement : on note en ces points très limités une congestion légère avec infiltrat cellulaire diffus, surtout de surface ; une dégénérescence partielle du noyau ventral correspondant.

On ne peut qu'être frappé par la similitude clinique de ces deux observations. Dans les deux cas, c'est le même processus pathologique qui se développe, c'est la même lésion néoplasique primitive qui essaime dans tout l'organisme, c'est le même syndrome diabétique qui s'installe, de façon presque identique, dans les deux cas.

Mais, sitôt l'examen anatomo-pathologique pratiqué, cette similitude clinique ne fait plus que souligner l'opposition absolue des lésions causales.

Dans l'observation de FUTCHER le tuber cinereum est occupé par une lésion métastatique qui laisse l'hypophyse absolument indemne.

Dans l'observation clinique de M. le Docteur BENHAMOU, au contraire, l'hypophyse est complètement détruite par une masse cancéreuse. On ne trouve, dans le tuber cinereum, qu'une très légère infiltration leucocytaire et une dégénérescence partielle de quelques cellules d'un noyau ventral.

Les neurogénistes accuseront certainement cette lésion d'être la cause de la polyurie, pour BAYLEY et BREMER d'ailleurs il suffit d'une lésion microscopique. Cependant il est difficile de croire qu'une lésion aussi minime, unilatérale, et strictement superficielle,

aie pu provoquer un diabète insipide d'apparition aussi brutale.

Il semble que si la lésion du noyau ventral devait être incriminée *la polyurie aurait été plus progressive,* puisque la dégénérescence cellulaire des centres nerveux ne pouvait s'être installée de façon brusque.

Aucune des deux théories en présence ne peut expliquer à la fois l'une et l'autre de ces constatations cliniques.

Si l'observation de M. le Docteur BENHAMOU apporte à la théorie hypophyso-sécrétoire un argument important, la théorie tubérienne trouve dans l'observation de FUTCHER un soutien non moins précieux.

Ainsi dans ces deux cas cliniques on peut voir la destruction du tuber cinereum, d'une part, la suppression physiologique complète de la post-hypophyse, d'autre part, produire exactement le même syndrome pathologique.

Voyons si les documents physiologiques pourront apporter quelque lumière dans ce problème difficile.

# B. - Les Faits Physiologiques et Anatomo-Physiologiques

Lors des premières études anatomo-cliniques, comme lors des premières recherches expérimentales, CUSHING et DEAN LEWIS et MATTEWS n'avaient point songé à incriminer d'autre action que celle de la glande hypophyse.

Pour eux un fait précis se dégageait de la clinique et de l'expérimentation : *l'ablation de l'hypophyse provoquait dans la plupart des cas une polyurie de durée variable.*

Les résultats négatifs obtenus dans certaines hypophysectomies étaient dus, pensaient ces auteurs, au fait que l'hypophyse siégeait dans une région d'accès difficile. Il était par conséquent possible que des débris d'hypophyse restant dans la plaie opératoire après l'intervention continuent à sécréter et empêchent la polyurie de se produire.

CUSHING perfectionna la technique de l'hypophysectomie, il préconisa la *voie temporo-pariétale* adoptée dans la suite par BAYLEY et BREMER, CAMUS et ROUSSY, GOURNAY, LE GRAND et presque tous ceux qui s'attachèrent à cette question.

Rappelons en quelques mots cette méthode :

On fait une trépanation décompressive sub-temporale à gauche. A droite, les muscles superficiels de la région temporale sont abaissés au-dessous du zigoma. On fait une incision horizontale à travers le périoste, le long de la partie moyenne, et sur toute la longueur du zigoma que l'on résèque.

Du milieu de cette incision horizontale, on pratique à travers le muscle temporal une incision nouvelle se dirigeant en haut et en arrière suivant la direction des fibres.

Dans la partie inférieure il faut réséquer l'apophyse coronoïde du maxillaire inférieur avant de pouvoir étendre l'incision vers le bas.

Le muscle temporal détaché de l'os est récliné à droite et à gauche. L'os est trépané et un volet osseux est pratiqué, puis on soulève avec précaution la base du cerveau.

La région pituitaire étant ainsi à portée de la vue, il est facile de reconnaître les différents éléments nerveux, glandulaires ou vasculaires et, à l'aide des longues pièces courbes des otologistes, de pratiquer l'ablation de la glande.

Par cette méthode CUSHING réussit chaque fois une ablation presque complète de l'hypophyse et obtient presque toujours une polyurie sans glycosurie.

*Mais cette polyurie était toujours transitoire.*

La seule polyurie de longue durée fut obtenue par section de la tige pituitaire et aucun compte rendu anatomo-pathologique ne permet de savoir s'il existait ou non de lésions du tuber cinereum.

CUSHING et tous ceux qui ont étudié la question à cette époque concluent au rôle primordial d'une sécrétion hypophysaire dans le diabète insipide.

Mais, dès 1913, CAMUS et ROUSSY, après de nombreux travaux expérimentaux, remarquent l'inconstance et le peu de durée de la polyurie obtenue par hypophysectomie. De plus, dans tous les cas où ils réussissent à produire une polyurie durable, ils retrouvent à l'autopsie des lésions tantôt étendues,

tantôt microscopiques du tuber cinereum et croient devoir les incriminer.

En dehors de la méthode pariéto-temporale de CUSHING ils utilisent chez le chien la voie buccale :

1° Gueule largement ouverte, on incise le voile du palais et on écarte avec deux fils les lèvres de l'incision ;

2° On trépane le sphénoïde au niveau de la selle turcique et on enlève délicatement la table interne ;

3° On saisit l'hypophyse limitée par les sinus caverneux et coronaires ;

4° On l'isole délicatement et on l'enlève avec des pinces courbes ;

Il se produit parfois des hémorragies gênantes, tantôt légères, tantôt importantes, qui empêchent de voir si l'ablation est totale ;

5° On obture la perforation avec du ciment de dentiste ou une lame de verre stérilisée scellée au ciment ;

6° On suture les parties molles.

Dans le but de confirmer leurs premières remarques, ils pratiquent la piqûre du tuber cinereum avec ou sans lésions de l'hypophyse par les techniques suivantes :

*a*) Avec une vrille ou un stylet porté au rouge en pénétrant par la gueule et en perforant la région de la selle turcique.

*b*) A ciel ouvert, avec la même technique que pour l'hypophysectomie, ce qui permet d'éviter à coup sûr la lésion de cet organe.

Par ces moyens CAMUS et ROUSSY, puis dans la suite BAYLEY et BREMER, GOURNAY, LE GRAND obtiennent à tous coups une polyurie variable.

Houssaye et Carrula, Bayley et Bremer, reprenant ces expériences sur des chiens dont le rein a été complètement énervé, constatent que la polyurie se produit malgré cette énervation.

Camus et Roussy étudient alors l'action diurétique des bases puriques qui se trouvent en quantité importante dans le sang et dans les urines des animaux polyuriques. Ces auteurs concluent, à la suite de ces travaux :

1° On peut atteindre chez les animaux la région infundibulo-tubérienne par différents procédés techniques ;

2° Cette région mérite d'être individualisée anatomiquement ; ses faisceaux nerveux sont mal connus, mais on a d'assez grandes précisions sur les noyaux gris ;

3° *Les noyaux propres du tuber cinereum ont une action capitale sur la polyurie ;*

4° Les lésions de l'infundibulum peuvent donner soit une polyurie passagère, soit un diabète insipide permanent ;

5° *L'hypophyse n'a aucune action sur la diurèse;*

6° La polyurie semble être sous la dépendance du métabolisme des nucléo-protéïdes ;

7° La polyurie persiste après dénervation du rein;

8° L'autopsie montre chez tous les animaux polyuriques des lésions des noyaux propres du tuber.

Ainsi, pour ces auteurs et pour tous ceux qui ont repris leurs expériences, c'est dans les noyaux gris du tuber cinereum et seulement dans ces noyaux qu'il faut chercher la cause de la polyurie insipide.

Cependant des faits troublants restent inexpliqués par cette théorie :

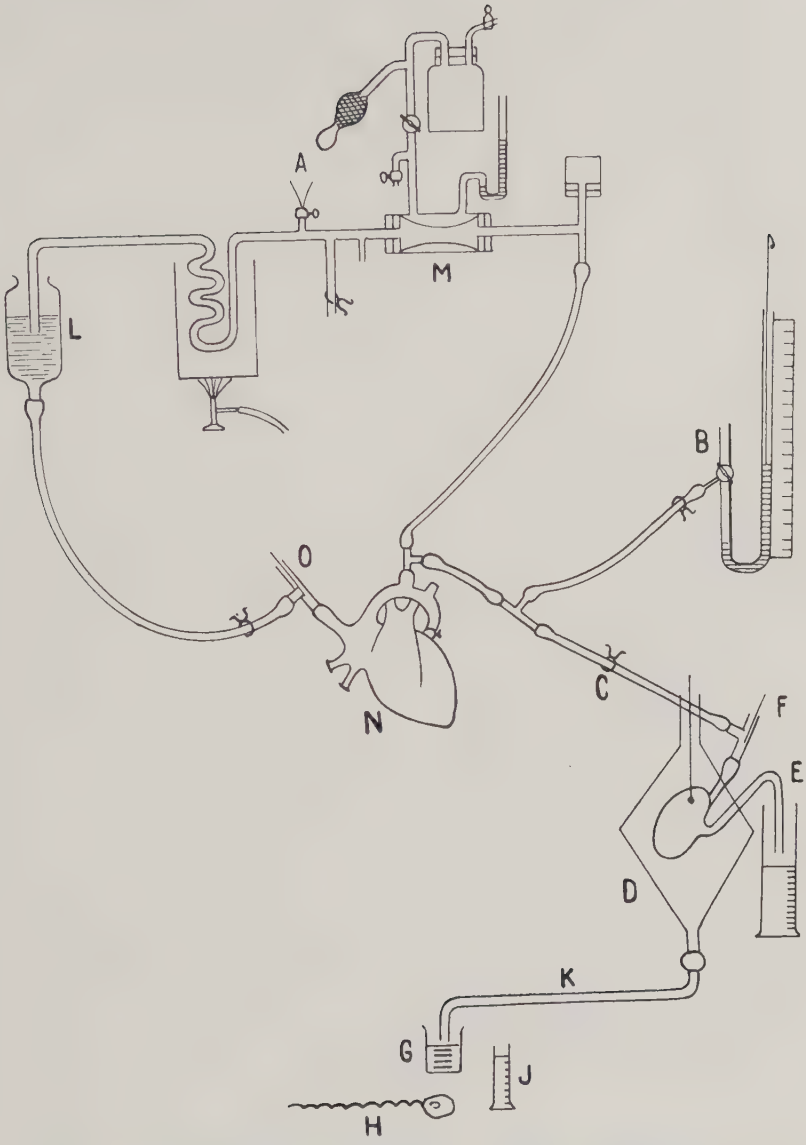



**Diagramme d'une préparation -- Cœur - Poumon - Rein**

*Extrait du « Journal of Physiology » 1922 (Starling et Verney)*

Le sang du réservoir veineux (L) traverse une canule (O) rattachée à la veine cave supérieure, vers l'oreillette droite. Après avoir traversé les poumons, le sang est pompé par le ventricule gauche, à travers une canule fixée dans l'artère Brachio-céphalique, dans une résistance variable (M) d'où il retourne, par un serpentin chauffant, dans le réservoir veineux.

Le tube C conduit le sang artériel à une canule (F) fixée à l'artère rénale du Rein (D). Le sang veineux du rein est conduit à un bocal (G) que l'on reverse, à intervalles réguliers dans le réservoir L.

La pression du Sang qui arrive au rein est donnée par un manomètre à mercure (B). La canule E est placée dans l'uretère et l'urine collectée dans une grande éprouvette graduée.

Les canules O et F sont pourvues de thermomètres.

*a*) Dans le cas du chien « Moustachu » (*Presse Méd.*, 8 juillet 1914) qui avait, du 27 octobre 1913 au 19 mai 1914, montré un syndrome de diabète insipide, l'hypophyse, bien que non lésée, présentait une hypotrophie sur laquelle les auteurs n'ont pas insisté.

*b*) La polyurie par piqûre du tuber se produit même lorsque le rein est complètement énervé, elle n'est donc pas due à une action nerveuse directe. CAMUS et ROUSSY ont pensé expliquer ce fait par un trouble du métabolisme des nucléo-protéïdes entraînant la formation de bases puriques dont on connaît l'action diurétique.

Laissons cette explication qui a été souvent discutée (Eliane LEBRETON, KAYSER, ESTABLIER y COSTA). Retenons seulement ici le fait important d'une polyurie d'origine nerveuse qui se produit encore quand les nerfs du rein sont supprimés.

Ce sont les faits mal expliqués par la théorie nerveuse qui allaient permettre aux chercheurs de reprendre la question par son côté expérimental.

En 1925, STARLING et VERNEY à Londres, employant, comme l'explique le diagramme ci-contre, la préparation cœur-poumon de STARLING pour étudier la sécrétion du rein perfusé, remarquèrent que :

L'urine sécrétée par le rein isolé est claire, de teinte jaunâtre et qu'elle pâlit graduellement quand l'expérience se prolonge ; la concentration en chlorures est plus faible que celle du sérum. Il n'y a pas de glucose. L'ammoniaque n'est présente que dans les premiers cc. d'urine excrétée. La concentration molléculaire totale déterminée par cryoscopie est bien inférieure à celle du sérum. Le taux d'excrétion

de l'urine est anormalement rapide (1 à 2 cc. par minute).

L'urine est alors abondante et diluée. Les auteurs soulignent sa basse concentration en chlorures et le fait que ces caractères typiques de l'urine ne se produisent pas soudainement au début de l'expérience, mais apparaissent graduellement dans les courbes et deviennent de plus en plus nets au fur et à mesure que l'expérience se prolonge.

Ces auteurs emploient pour la perfusion du sang fraîchement défibriné, mais il a été établi, en défibrinant le sang de l'animal intact, que l'altération des caractères spécifiques de l'urine excrétée par le rein isolé n'est pas due à l'emploi d'un tel sang, puisque chez l'animal intact défibriné l'urine garde ses caractéristiques normales. De plus, lorsque l'on perfuse le rein isolé avec du sang non défibriné, rendu incoagulable par l'héparine, les caractères anormaux de l'urine restent en évidence.

Par des expériences répétées, STARLING et VERNEY tentèrent de découvrir la cause de ce phénomène. Ils constatèrent que ni la concentration en gaz carbonique de l'air utilisé pour la ventilation des poumons, ni la pression, ni la concentration en chlorures du sang perfusé ne pouvaient être incriminées. Se rappelant l'action, découverte par VON DEN VELDEN de l'extrait de lobe postérieur sur le diabète insipide, constatant les analogies entre l'urine typique de ce syndrome et l'urine excrétée par le rein isolé, *ils introduisirent dans le sang circulant d'une de leurs préparations de l'extrait hypophysaire. La polyurie fut arrêtée de façon brutale* et l'analyse de l'urine montra que la concentration en chlorures s'était élevée de telle sorte que l'excrétion des chlorures

dans l'unité de temps était notablement augmentée. L'adjonction d'extrait hypophysaire donnait chaque fois des résultats semblables, tandis que tous les autres moyens employés pour diminuer l'excrétion urinaire (diminution de la pression, adjonction d'adrénaline) n'avaient aucune action sur l'excrétion des chlorures.

L'augmentation graduelle du taux des urines excrétées par le rein perfusé est-elle due à la disparition progressive de l'hormone hypophysaire dans le sang ?

Pour répondre à cette question, VERNEY entreprend quatre nouvelles séries d'expériences :

*Dans la première série, il perfuse la tête et le cou, en parallèle avec le rein ; dans la seconde, les pattes postérieures et le pelvis ; dans la troisième, la tête et le cou avec mise à nu du corps pituitaire ; enfin, dans la quatrième, la tête et le cou après ablation de l'hypophyse.* L'artère et la veine principale de la partie perfusée étaient soigneusement isolées et placées dans des ligatures lâches de façon à pouvoir y insérer au moment voulu des canules appropriées et à pratiquer la perfusion avec une période minimum d'arrêt circulatoire.

Dans la première série d'expériences on attend que le taux des urines aie subi une augmentation très marquée, on intercale alors, en parallèle avec le rein perfusé, la tête, le cou et la patte antérieure. On constate une chute marquée et progressive du taux des urines accompagnée d'une augmentation également nette de l'excrétion des chlorures.

La tête et le cou sont ensuite ôtés du circuit et l'on voit réapparaître progressivement la polyurie.

La perfusion des pattes postérieures et du pelvis, non plus que celle d'une tête sans hypophyse, n'eut pas d'action décelable sur l'excrétion urinaire.

Voici le protocole d'une de leurs expériences les plus typiques : le corps pituitaire d'un animal intact était exposé par voie temporale et les urines collectées à chaque uretère jusqu'à ce qu'on en eut recueilli une quantité suffisante pour l'analyser. A un moment donné le lobe temporal fut doucement soulevé, l'hypophyse libérée de ses connections avec la base de la fosse pituitaire et enlevée avec un long forceps. Dans certains cas, au cours de ces expériences, le corps (lobes antérieur et postérieur) venait proprement en une seule pièce et l'ablation était, autant que cela peut se juger à l'œil nu, complète.

Le plus souvent, cependant, le corps était ramené par fragments. L'hémorragie était très faible, fait dû, sans aucun doute à ce que les vaisseaux qui descendent du cercle de Willis, autour de la tige hypophysaire, se divisent rapidement en branches de calibre presque capillaire (DAUDY et GOETSCH).

Les opérations d'exposition et d'ablation étaient faites sans illumination directe, sans lampe frontale, de façon à ne pas être gêné par la vision stéréoscopique.

*L'ablation du corps pituitaire était suivie,* APRÈS UNE PÉRIODE DE LATENCE DE 50 MINUTES ENVIRON, *par une polyurie profuse,* progressive et par une chute concomitante du pourcentage en chlorure des urines. *Cette polyurie et ce faible pourcentage des chlorures répondent à l'injection intraveineuse de pituitrine d'une façon exactement analogue à celle de la polyurie et de la basse concentration des chlorures urinaires trouvés dans ce rein isolé.*

Lorsque la polyurie est bien établie, l'auteur ouvre le thorax et prépare l'animal pour la perfusion de la tête. Il fait alors une préparation cœur-poumon-reins. La tête est mise en parallèle avec le rein isolé.

Il y a une chute faible et transitoire de la quantité d'urines qui bientôt remonte rapidement pour atteindre 2 $cm^3$ par minute. La chute des chlorures urinaires est régulière, sans à-coups ; il n'y a pas de diminution appréciable du débit sanguin à travers le rein à la suite du passage de ce sang à travers la tête de l'animal. Un moment plus tard, la tête et le cou furent enlevés du circuit. Pour montrer que l'absence d'action sur le rein isolé au passage du sang à travers la tête du chien était dû au manque d'hormone pituitaire et non à une insusceptibilité du rein isolé à l'action pituitaire, on ajoute de la pituitrine au sang. La réponse typique à la pituitrine est immédiatement rendue manifeste.

Afin de compléter ces travaux, VERNEY, reprenant les techniques opératoires de CUSHING, CAMUS et ROUSSY et autres, étudie l'action de l'hypophysectomie sur la diurèse.

Il obtient, *après une période de latence de* 30 *minutes,* une polyurie nette avec diminution de l'excrétion des chlorures.

Il jugule ensuite cette polyurie par des injections lentes et continues de pituitrine qui ramènent la sécrétion du rein à un état physiologique. L'arrêt de l'injection provoque, après une période de latence de 15 minutes, la réapparition des phénomènes urinaires.

A la suite de ces études, l'auteur conclut *qu'il n'y a aucune preuve actuellement contre la théorie qui veut que la polyurie du diabète insipide soit due à une inhibition ou à un arrêt de la sécrétion par l'hypophyse d'un principe antidiurétique et il y a un grand nombre de faits qui militent en faveur de cette théorie.*

La polyurie consécutive à l'isolement du rein des mammifères est due à ce que cet organe ne subit plus l'action antidiurétique continue de la sécrétion hypophysaire normale. *Le diabète insipide est dû au divorce entre l'hypophyse et le rein, tandis que l'ingestion d'eau, selon toute probabilité, amène une inhibition temporaire de la sécrétion hypophysaire, ce qui libère le rein de l'action antidiurétique de cette sécrétion ; cependant le mécanisme de cette inhibition physiologique n'est pas très clair actuellement.*

Léon BRULL, à Liège, publie à son tour, en 1930, le résultat de plusieurs expériences pratiquées par lui. Après avoir repris les travaux de STARLING et VERNEY, il expose plusieurs interventions, tant par piqûre du tuber cinereum que par hypophysectomie.

Voici *in extenso* les plus caractéristiques de ses observations :

## HYPOPHYSECTOMIES

II^me^ CAS. — Un chien de 8 kgs 25 ayant reçu 200 $cm^3$ d'eau par la sonde œsophagienne est anesthésié de la même façon que les témoins. Son rein gauche est énervé et les canules placées dans les uretères. Il reçoit alors 100 $cm^3$ de NaCl à 9 p. 1.000 dans la jugulaire, puis d'une façon constante 2 $cm^3$ par minute de la même solution jusqu'à la fin de l'expérience. Après deux heures d'observation la diurèse est toujours faible, l'urine de droite contient 2,9 NaCl p. 1.000. La trépanation est alors effectuée, l'hypophyse est enlevée aisément (les deux lobes se séparent cependant) ; une demi-heure après cette opération, la diurèse augmente brusquement, elle est plus que décuplée en peu de temps et les chlorures disparaissent de l'urine. On injecte alors 4 mgr. de

pituitrine (British Drug Houses) dans la jugulaire, la diurèse tombe au cinquième de ce qu'elle était et les chlorures montent à 4.50 p. 1.000, étant donc fortement augmentés en pourcentage et aussi dans leur débit total.

*Autopsie.* — Les deux lobes sont fixés pour examen histologique. A la base du cerveau, au niveau de l'insection du pédicule, on ne voit aucun reste glandulaire à l'œil nu, seulement un petit caillot adhérent. Pas de lésion visible au plancher du 3e ventricule.

*Histologie.* — Les deux lobes ont été enlevés complètement, y compris la pars intermédia qui entoure la pars postérior. Foyer hémorragique situé exactement dans la matière cérébrale à laquelle s'insère le pédicule. Des éléments de la pars tubéralis restent adhérents à la base du cerveau, mais ils sont fortement infiltrés par l'hémorragie. Le foyer hémorragique est assez volumineux (environ 2 mm. de diamètre). Il paraît situé un peu plus en avant que le foyer habituellement cautérisé dans d'autres expériences.

*En somme :* polyurie intense avec disparition du Cl urinaire après hypophysectomie. Rétablissement d'une diurèse et d'une chlorurie normales par la pituitrine. Foyer hémorragique à la base du cerveau.

IIIme Cas. — Ce sont à peu près les mêmes conditions expérimentales que dans le précédent, c'est-à-dire même narcose, infusion constante de Na Cl (5 $cm^3$ par minute), sauf que la trépanation est faite dès le début de l'expérience, que les méninges sont ouvertes, que le lobe temporal est soulevé par des tampons d'ouate, qu'en somme tout est préparé pour l'hypophysectomie, opération qui est remise à plus

tard. Notons que de cette façon une bonne partie du liquide céphalorachidien intracranien s'écoule ou est absorbé par l'ouate. On voit que la diurèse est de même ordre de grandeur que dans le cas précédent et que le taux urinaire des chlorures monte progressivement, et cela deux heures durant. A ce moment l'hypophyse est enlevée : les deux lobes se séparent au moment où l'on saisit la glande et tombent dans la selle turcique. Le lobe postérieur est écrasé par la pince, mais il est enlevé par fragments, le lobe antérieur venant d'une pièce. Toutes les pièces au nombre de 4, sont fixées pour examen histologique.

Une demi-heure après l'exérèse de la glande, les chlorures urinaires (rein droit) sont tombés de 8,8 p. 1.000 à 0,08 p. 1.000, la diurèse a doublé pour le rein gauche, triplé pour le rein droit (on voit que la chute des chlorures est plus forte que l'augmentation de diurèse). Celle-ci continue d'augmenter dans des proportions énormes (12 fois à droite, 14 fois à gauche). Deux heures après l'hypophysectomie, on injecte 1 mgr. de pituitrine (British Drug Houses) dans la veine ; la diurèse est réduite au 1/3 à droite et au taux initial à gauche. En même temps, hausse des chlorures qui montent à la concentration qu'ils avaient atteinte avant l'hypophysectomie, dépassant ainsi en débit le double de ce qu'ils étaient à leur apogée antérieure. L'expérience est alors suspendue.

*Autopsie.* — 1° Des quatre pièces enlevées, deux semblent être du lobe antérieur, deux du lobe postérieur.

2° On voit un caillot à l'insertion du pédicule hypophysaire, dans lequel on ne distingue aucun gros fragment de glande. Aucune lésion apparente dans le voisinage.

3° Dans la selle turcique adhère un fragment assez important de glande.

*Examen histologique.* — La base du cerveau est débitée en coupes. Le pédicule est complet et inséré à la base. Tout autour du pédicule, tissu d'apparence tubérienne, très richement vascularisé, bien conservé, vésicules peu abondantes et peu turgescentes, épithélium souvent très cylindrique. Petit foyer hémorragique dans la matière cérébrale (dans un noyau situé immédiatement en arrière de l'insertion du pédicule). Foyer plus volumineux situé plus en arrière (endroit des cautérisations des autres expériences). Grosse portion glandulaire adhérente à la dure-mère, bien vascularisée. Pièces enlevées : deux pièces de lobe antérieur, deux pièces de lobe postérieur. On distingue très bien la pars intermédia entourant les fragments de lobe postérieur.

IV^me^ Cas. — Chien de 8,5 kilos préparé de la même façon et recevant dès le début de l'expérience 3 cm$^3$ NaCl à 9 p. 1.000 par minute dans la jugulaire.

Après 45 minutes la diurèse est restée inchangée. L'hypophyse est alors enlevée apparemment entièrement. Après 2 heures seulement se produit la polyurie et la chute des chlorures. Il faut une injection de 10 mgr. de pituitrine pour faire monter les chlorures de 0 à 10,5 p. 1.000 et pour réduire la polyurie de moitié.

*Autopsie.* — On ne voit au niveau de l'insertion du pédicule qu'un caillot.

*Examen histologique.* — Le pédicule est resté en place, entouré d'un manchon de cordons glandulaires. Ce tissu a l'aspect vésiculaire et richement vascularisé de la pars tuberalis ; il est infiltré partiellement d'hémorragie ; petits foyers infiltrant la matière cérébrale à l'insertion du pédicule. Les deux

lobes enlevés sont assez complets, le postérieur enveloppé de la pars intermédia.

Dans la selle turcique, un tout petit fragment glandulaire.

*En somme* : Hypophysectomie assez complète. Polyurie et chute des chlorures assez tardive. Effet net de la pituitrine sur la polyurie et les chlorures (la pituitrine Boots est incontestablement moins active que la B.D.H.).

V^me^ Cas. — Une chienne de 15 kilos est anesthésiée au chloralose seulement. Elle ne reçoit aucune injection. Pas d'énervation rénale. Canules dans les uretères.

L'animal est observé pendant une heure 20. La diurèse est restreinte. L'hypophyse est alors enlevée, aisément, d'une pièce. Une heure après cette opération la diurèse commence à augmenter pour devenir après 3 heures plus de huit fois plus forte qu'au début de l'expérience. Les chlorures n'ont pas été dosés.

*Autopsie.* — Hypophysectomie apparemment totale. Petit caillot recouvrant le reste du pédicule.

*Examen histologique.* — On ne trouve plus d'éléments qui ont la structure de la portion antérieure. Attachés à la base du cerveau se trouvent des tissus dont la structure et les relations topographiques sont celles du pédicule. Il n'y a pas de lésion du tissu nerveux du tuber.

*En somme :* Hypophysectomie (seule la portion tubérienne reste), avec polyurie nette. Pas de lésion tubérienne. A noter que la polyurie est survenue alors que l'animal n'a reçu aucune injection de liquide.

## BRULURE DU TUBER CINEREUM

XI[me] Cas. — Chienne de 16 kilos. Même préparation.

L'animal est observé pendant 2 h. 45 avant et 2 h. 30 après qu'on a effectué une brûlure du tuber. Celle-ci porte, comme toutes les autres, immédiatement en arrière de l'insertion du pédicule. Enfin l'hypophyse est enlevée mais une hémorragie nécessite l'arrêt de l'expérience.

La diurèse reste constante ; les chlorures, à 4.5 p. 1.000 au début de l'expérience, sont à 3.9 p. 1.000 à la fin.

*Autopsie.* — Lésion considérable de la région tubérienne, qui semble complètement détruite. L'hypophyse est détachée.

*Examen histologique.* — Une portion importante de la pars antérior est encore adhérente au plancher. Les coupes sagittales montrent une lésion traumatique assez importante du tuber en arrière de l'insertion du pédicule. Enveloppant celui-ci on voit une masse assez importante de pars tubéralis, facile à distinguer de la pars antérior.

*En somme :* Grosse lésion tubérienne sans effet ni sur la diurèse ni sur l'excrétion des chlorures.

XII[me] Cas. — Chienne de 10 kilos.

La diurèse reste faible durant 2 heures. Le tuber est alors brûlé sans effet sur le débit urinaire. Le taux des chlorures urinaires ne change guère.

*Autopsie.* — On voit une grosse lésion destructive occupant toute la moitié gauche de la partie posthypophysaire du tuber. L'hypophyse a été partiellement détachée par l'enlèvement du cerveau.

*Examen histologique.* — L'hypophyse reste adhérente à la base. On reconnaît le lobe antérieur, mais le lobe postérieur doit s'être détaché dans le fixateur et n'a pas été coupé.

En arrière du pédicule, dans la région tubérienne, sur une zone circulaire d'environ 3 mm. de diamètre, se voit un bouleversement du tissu nerveux, sans hémorragie ni infiltration leucocytaire, qui paraît répondre à la lésion traumatique.

*En somme :* Lésion tubérienne sans effet sur la sécrétion urinaire.

XIII[me] Cas. — Chienne de 10 kilos anesthésiée au chloralose seul. Canules dans les uretères. Pas d'injection de NaCl.

Observée pendant une heure avant et 2 heures après une brûlure du tuber. La diurèse n'a fait que diminuer. Les chlorures n'ont pas été dosés.

*Autopsie.* — L'hypophyse ne paraît pas lésée et est bien suspendue à son pédicule. Le tuber paraît complètement détruit au niveau de l'insertion du pédicule.

*Examen histologique.* — Lésion traumatique non accompagnée d'hémorragie atteignant le tuber au point d'attache du pédicule, l'infundibulum est ouvert.

Les trois portions de l'hypophyse ne montrent pas d'indice de lésion traumatique. Les altérations histologiques qui s'observent s'expliquent suffisamment par l'emploi de l'alcool comme fixateur.

*En somme :* Conservation de l'hypophyse, destruction tubérienne évidente sans effet.

## BRULURES DU TUBER CINEREUM AVEC HYPOPHYSECTOMIE SUBSEQUENTE

XIV^me^ Cas. — Une chienne de 9 kilos est anesthésiée comme les précédentes.

A l'énervation du rein gauche, la veine rénale est blessée ; ce rein est enlevé. Une canule est placée dans l'uretère droit, et, dès le début de l'observation et jusqu'à la fin, une infusion constante de NaCl à 9 p. 1.000 est effectuée. Au début aussi la région hypophysaire est mise à découvert et un fil chauffé au rouge est enfoncé dans le 3^e^ ventricule *immédiatement* en arrière de l'insertion du pédicule.

L'animal est alors observé durant 3 h. 20. Pendant ce temps la diurèse est doublée, le taux urinaire des chlorures monte de 0,5 à 3,9 p. 1.000.

L'hypophyse est alors enlevée (les deux lobes se séparent mais la glande paraît enlevée totalement). La diurèse monte progressivement pour être triplée après 3 heures. Les chlorures disparaissent de l'urine après 1 h. 20. Enfin 2 mgr. de pituitrine (B.D.H.) sont injectés. La diurèse diminue de moitié, le taux des chlorures revient à ce qu'il était avant l'hypophysectomie.

*Autopsie.* — Les deux lobes glandulaires sont fixés. La base du cerveau est prélevée, on voit un caillot de sang au niveau de l'insertion du pédicule sans qu'on distingue l'endroit de la brûlure.

*Histologie.* — Les deux lobes glandulaires paraissent assez complets ; le lobe postérieur est enveloppé de la pars intermédia. Un petit fragment de pédicule est adhérent avec des éléments peu abondants de pars tuberalis. Assez gros foyer hémorragique extra-cérébral au niveau de la section du pé-

dicule. Le sang infiltre en certaines plages assez limitées la substance cérébrale immédiatement susjacente. On peut suivre sur la série des coupes une traînée de destruction de la substance cérébrale, accompagnée d'hémorragie, pénétrant immédiatement en arrière du pédicule en allant rejoindre la paroi du 3e ventricule. Celui-ci est rempli de sang et de substance cérébrale. Dure-mère sans fragment reconnaissable.

*En somme :* Lésion indéniable de la base susjacente à l'hypophyse, sans effet sur la sécrétion urinaire après plus de 3 heures. L'hypophysectomie ultérieure produit les effets caractéristiques, qui sont annulés par une injection subséquente de pituitrine.

XVme Cas. — Un chien de 12 k. 1/4 est anesthésié comme précédemment. Le rein gauche est énervé et des canules placées dans les uretères. 5 cm3 NaCl 9 p. 1.000 par minute sont infusés par la jugulaire pendant toute l'expérience.

Dès le début une aiguille est enfoncée sous l'occipital dans l'espace sous-arachnoïdien et laissée en place (l'animal étant sur le dos). Il s'écoule 16 cm3 de liquide céphalorachidien.

Trois heures après, la trépanation est effectuée et un fil chauffé au rouge est enfoncé dans le 3e ventricule immédiatement en arrière du pédicule hypophysaire. Cependant la diurèse n'a pas varié pendant les 3 heures qui ont précédé et 1 h. 20 qui se sont écoulées après cette opération. Les chlorures sont montés des environs de 0,15 p. 1.000 dans les deux urines à 6,5 et 9,7 p. 1.000 respectivement. L'hypophyse est alors enlevée. La glande ne peut être retirée d'une pièce, mais, après cette intervention, les

chlorures tombent à 0,8. On injecte alors 5 mgr. de pituitrine (British Drug Houses), la diurèse est réduite de plus de moitié et les chlorures remontent à leur taux précédent.

*Autopsie.* — On voit une large lésion de la base en arrière du pédicule hypophysaire (le ventricule est béant. A l'insertion du pédicule, un caillot. Dans la selle turvique, un fragment de glande adhérent.

*Histologie.* — Les pièces n'ont pas été conservées.

*En somme :* Le drainage du liquide céphalorachidien, effectué ici à la fois par deux voies, est resté sans effet, comme la brûlure de la base. L'hypophysectomie et l'injection de pituitrine produisent les effets les plus caractéristiques.

Ces observations montrent nettement que l'hypophysectomie complète entraîne une polyurie presque immédiate. Cette polyurie ne peut être attribuée à des lésions du tuber, car dans deux cas non rapportés ici les cas 9 et 10 de BRULL l'hypophysectomie était incomplète mais les lésions du tuber cinereum existaient, sans qu'on ait observé ni polyurie, ni chute des chlorures.

Les cautérisations du tuber cinereum pratiquées isolément sont restées sans effet sur l'excrétion urinaire tandis que dans deux cas l'hypophysectomie subséquente entraîne la polyurie et la chute des chlorures.

C'est pourquoi l'auteur conclut :

1° Chez le chien sous narcose on peut provoquer par l'hypophysectomie, et dans les premières heures qui suivent, une polyurie intense avec arrêt de l'excrétion des chlorures.

2° Ce phénomène n'a pu être reproduit par cautérisation du tuber.

3° L'injection de pituitrine suspend les effets de l'hypophysectomie.

4° L'importance de la pars tuberalis dans la régulation de la sécrétion urinaire est discutée. Le fait que les hypophysectomies respectent en tout ou en partie la pars tuberalis soutient l'hypothèse que celle-ci peut jouer un rôle sécrétoire compensateur en l'absence des autres parties de la glande.

Les lésions produites ont été contrôlées anatomiquement.

Ainsi, les travaux si intéressants de BRULL viennent confirmer les premières recherches de STARLING et de VERNEY.

D'un autre côté TRENDELENBURG en 1925, à la suite des travaux de SATO dans son laboratoire, montre que le tuber contient lui-même une substance ocytocique et antidiurétique analogue à celle contenue dans le lobe postérieur, que cette substance augmente fortement dans le tuber cinereum après l'hypophysctomie.

Mais en 1927, Hélène BOURQUIN croit avoir extrait des tissus de la base du cerveau une substance diurétique que l'on trouverait en plus grande abondance chez l'animal polyurique que chez l'animal normal.

TRENDELENBURG reprenant la question en 1928 critique ces expériences et montre que les chiens d'Hélène BOURQUIN ont été anesthésiés par le véronal. Or ce produit a pour effet d'inverser les propriétés de l'hormone hypophysaire.

Il conclut donc :

Après ablation de l'hypophyse apparaît dans le tuber cinereum une quantité non négligeable d'une

substance qui agit sur l'élaboration de l'urine comme le lobe postérieur de l'hypophyse. Cette substance existe en faible quantité dans le tuber cinereum de l'animal normal. Quand la cession de substances inhibitrices de la sécrétion urinaire par le lobe postérieur vient à manquer, le tuber cinereum exerce une fonction vicariante, et ce n'est qu'après sa destruction que se produit le diabète insipide définitif. Cette théorie expliquerait de manière séduisante les résultats du diabète insipide expérimental (1).

Ainsi, trois groupes de faits anatomo-physiologiques semblent actuellement bien établis :

1° Les faits qui prouvent l'intervention des centres nerveux (CAMUS et ROUSSY, BAYLEY et BREMER, LESCHKE), le tuber cinereum est dans certains cas le primum movens du diabète insipide.

Pour les auteurs qui ont observé ces faits l'hypophyse ne joue aucun rôle dans le métabolisme de l'eau et des chlorures.

2° Les faits qui prouvent dans certains cas l'intervention de la glande elle-même (CUSHING, VERNEY, BRULL).

L'hormone hypophysaire est l'agent régulateur de la diurèse, son absence provoque le syndrome polyurique.

Pour les défenseurs de cette théorie le tuber cine-

---

(1) Le Tuber Cinereum étant actuellement considéré comme une formation purement nerveuse, il semble un peu prématuré de lui attribuer, sans plus ample informée, un rôle glandulaire.

L'action vicariante observée ne pourrait-elle être due à la « pars tubralis » qui comme nous l'avons vu est étroitement unie au plancher du III^e^ ventricule, et que respectent pratiquement toutes les hypophysectomies.

reum et ses noyaux gris ne jouent aucun rôle dans la production de la diurèse.

3° Les faits qui prouvent une intervention principale de l'hypophyse et un rôle vicariant du tuber cinereum (TRENDELENBURG).

Pour le défenseur de cette théorie c'est une hormone qui régit la diurèse, hormone sécrétée normalement par l'hypophyse et, pour une faible part, par le tuber cinereum. Lorsque la sécrétion hypophysaire manque la sécrétion tubérienne intervient pour y suppléer.

## C. - Les Faits thérapeutiques

Nous avons réuni dans ce chapitre une série d'observations recueillies dans la littérature et montrant l'action spécifique de l'extrait de lobe postérieur sur la polyurie insipide.

Nous savons que les physiologistes font des réserves sur la valeur de la preuve thérapeutique employée seule. Aussi notre intention n'est-elle pas de considérer ces faits comme la preuve d'une sécrétion hypophysaire, mais de citer seulement une série d'observations qui jointes aux connaissances apportées par la clinique et l'expérimentation jettent sur la question traitée une lumière nouvelle.

Tous les auteurs, en particulier M. Labbé et ses élèves, Maranon, Motzfeld, Andrieu, de Toulouse, ont constaté que l'extrait de lobe postérieur d'hypophyse a une action oligurique nette dans le diabète insipide, que cette action est transitoire et disparaît avec l'élimination progressive du produit injecté. Ce fait semblerait favorable à l'hypothèse d'une sécrétion hypophysaire que la pituitrine supplée mais ne peut pas réveiller.

Motzfeld et Maranon, pour contrôler la spécificité de la post-hypophyse, ont tenté l'injection d'autres extraits glandulaires et de différents produits pharmaceutiques.

Seul l'extrait de post-hypophyse a montré nettement cette double action : diminution de la diurèse, accroissement des chlorures. Bien plus, l'action oligurique de la post-hypophyse s'observe même chez les individus normaux.

Voici d'ailleurs les documents auxquels il est fait ici allusion :

# Observations

## OBSERVATION I

(MOTZFELDT)

*Diabète insipide. — Diurèse de 10 litres par 24 heures ramenée à un chiffre normal par la pituitrine*

Femme de 42 ans.

Antécédents : rougeole, érysipèle, otite moyenne, à Nël 1913. Lassitude et hémianopsie subjective non confirmée par l'oculiste. Ces signes disparaissent en trois mois et ne se reproduisent pas. En février 1913 : soif augmentée, diurèse de 10 litres par jour dès le début de la maladie ; arrêt de la menstruation. La première perte de poids de 10 kgs est regagnée de telle façon qu'au bout de six mois elle pesait 20 kgs de plus qu'avant.

Wassermann, 00.

Radiographie du crâne : normale.

Diaphorése très diminuée.

Champ de vision normal.

Sang : quelques lymphocites, pas d'eosinophiles.

Graisse sous-cutanée abondante, surtout à l'abdomen et aux hanches.

Thyroïde non augmentée.

Urines : Pds. sp. 1.004; albumine : 0 ; sucre : 0.

T.A. (Riva Rocci) : 110.

*Expérience de la soif :* trois heures ; après cette limite le malade commençait à se sentir mal à l'aise.

Urine :

Avant : Pds. sp. 1.004, NaCl p. 1.000, 0,5.

Après : Pds. sp. 1.005, NaCl p. 1.000, 0,5.

Pt. de congélation du sang, avant : 0,56°.

après : 0,58°.

Tolérance aux hydrates de carbone : 250 gr. de livulose, négatif.

Traité par extrait hypophysaire. Diurèse diminue rapidement, mais augmente le lendemain. Les urines sont plus concentrées (de 0,5 p. 1.000 de NaCl à 4 p. 1.000.)

On continue longtemps à donner de la pituitrine sous-cutanée, puis des hypophyses de bœuf fraîches (sept chaque soir). Elle dort toute la nuit sans arrêt, puis urine le matin 300 à 400 cc. Le poids diminue de 1 kg.

La sensation de lassitude disparaît.

Les règles réapparaissent.

La pituitrine, cependant, ne semblait avoir aucun effet sur l'excrétion de nitrogène déterminée par la méthode de Kjeldahl. En nourrissant le patient avec du lobe post on arrêtait la diurèse, mais le lobe antérieur n'avait pas cette action.

Les autres traitements, sauf l'opium, n'avaient pas d'action. Comme après l'opium la concentration des urines restait inchangée, cette action devait dépendre de l'action sur la soif.

## OBSERVATION II

(Motzfeldt)

*Diurère de 7 litres par jour ramenée à la normale en 24 heures par 1 cc. de pituitrine*

Femme de 23 ans.

Antécédents : rougeole, scarlatine, coqueluche ; à 6 ans choc sur la tête. Depuis elle est « minus » et très nerveuse ; en 1902 « chiken pox » et 4 ou 5 jours après le début, elle a très soif et émet 6 à 7 litres d'urines par jour. Traitement à l'hôpital sans grand résultat. En 1909, typhoïde. Menstruation retardée, débutant à 18 ans, faible et irrégulière. Malade petite et grêle. Poids 46 kgs, aspect infantile.

Urines : Pds. sp. 1004. Albumine : 0. Sucre : 0. En donnant 20 gr. de sel, urines passent de 8.000 à 11.000 cc. tandis que la concentration en sel passe de 0,25 à 0,51 p. 100.

Rien autre à signaler.

Radio : crâne normal.

Après injection de lobe postérieur sous-cutané, la diurèse revient à la normale pour 24 heures. Elle dort tranquillement toute la nuit pour la première fois depuis 10 ans.

Ensuite quatre lobes frais per os chaque soir suffisent à maintenir les urines à un taux et à une concentration normales.

## OBSERVATION III

(Motzfeldt)

*Diurèse de 10 litres par jour ramenée à 1.500 cc. par 1 cc. de pituitrine*

Il s'agit d'une femme de 39 ans ayant contracté la syphilis il y a huit ans. Depuis 4 ans ont apparu des signes cérébro-spinaux.

Depuis six mois, apparition d'un diabète insipide avec émission de 7 à 10 litres d'urine par jour. Radiographie de la base du crâne normale.

Champ de vision normal.

Cystite, saleté, pipi au lit.

On pratique le test aux hydrates de carbone.

L'absorption de 200 gr. de lévulose est négative.

L'absorption de 300 gr. provoque des vomissements.

L'injection sous-cutanée de pituitrine fait tomber les urines à 1.500 cc.

Le pituglandol a la même action.

Les extraits de lobe antérieur restent sans effets.

J. ANDRIEU : Thèse Toulouse 1930

## OBSERVATION IV

(Professeur LAPORTE)

*Diurèse de 8 litres ramenée à 1 litre en 24 heures*

Madame H., 54 ans, dit que son diabète insipide aurait débuté dans l'adolescence, de façon insidieuse et progressive... Elle ne peut préciser davantage.

A 18 ans elle contracte la syphilis. Le diabète insipide était antérieur à l'apparition de cette maladie.

De 20 à 40 ans elle urine en moyenne 12 litres par 24 heures. Elle n'a jamais eu ni sucre ni albumine dans ses urines. Elle grossit peu à peu depuis l'âge de 20 ans.

Vue en mars 1929, cette malade se plaint de dyspnée et de malaises divers. Elle pèse 78 kilogs ; ses urines sont claires, normales. Sa tension est 20/9,5 au Vaquez. La malade présente des signes d'aortite chronique, le B.W. est négatif.

La diurèse varie de 4 à 8 litres par 24 heures. Un demi cc. d'hypophyse la réduit à un litre et fait disparaître la soif pendant 15 heures. La malade se plaint de céphalées et d'insommies fréquentes ; pas de troubles oculaires.

M. le Dr SENDRAIL note : Métabolisme basal: 29,3 (— 16 %).

Test à l'insuline :

Glycémie initiale : 0,92 %.

Durée totale : 145 minutes.

Flèche : 0 gr. 25 %.

Aire : 18 cms2.

La malade ne veut pas se soumettre à un traitement régulier et se plaint davantage de ses troubles circulatoires que de son diabète.

## OBSERVATION V

(Professeur LAPORTE et Docteur RAYGASSE)

*Diurèse de 6 à 10 litres par 24 heures ramenée à la normale par 1/2 cc. d'extrait d'hypophyse*

Mme N..., 46 ans (vue en mars 1919).

Cette malade fait remonter son diabète à l'année 1913. Au cours d'une grossesse gémellaire, la malade se plaint d'une soif ardente et d'une polyurie abondante. Elle affirme avoir mesuré trente litres d'urines émises en 24 heures, ceci n'a pas été contrôlé médicalement. Pendant deux ans elle s'est soumise au traitement hypophysaire mais de façon intermittente ; elle l'a ensuite abandonné. La diurèse toujours élevée varie d'une année à l'autre. De 1913 à 1916, elle oscille de 6 à 10 litres par 24 heures : les urines sont très claires, ni sucre, ni albumine.

En 1916, la malade subit l'hytérectomie à la suite de métrorragies abondantes ; depuis cette époque elle grossit de 20 kgs, sa diurèse reste la même. Depuis, elle est sujette à des crises douloureuses abdominales, avec ballonnement du ventre et vomissements très abondants sans point douloureux précis.

M. le Dr SENDRAIL note : Métabolisme basal : 34,5 (— 4 %).

Test à l'insuline :

Glycémie initiale : 1 gr. 25 %.
Durée totale : 172 minutes.
Flèche : 0 gr. 55 %.
Aire : 47 cms2.

La malade revient au traitement par l'hypophyse en injections sous cutanées ; toujours efficaces : un 1/2 cc. d'hypophyse agit pendant 16 heures, ramenant la diurèse à la normale ; mais la malade ne suit pas régulièrement ce traitement.

## OBSERVATION VI

(Professeur LAPORTE et Docteur LASSERRE)

*Diurèse de 8 à 10 litres ramenée à un taux normal par l'injection de 1 cc. de pituitrine par jour*

M. D..., jeune homme de 19 ans, charron.

Aucune maladie antérieure. En septembre 1927, le malade présente une polydyspsie très marquée et sa diurèse s'installe entre 8 et 9 litres. Ni sucre ni albumine dans les urines. L'appétit est normal, état général assez satisfaisant, se plaint seulement de fatigue facile.

Il se soumet très irrégulièrement au traitement par l'hypophyse, sa diurèse est sensiblement normale avec 1 cc. matin et soir en injection sous-cutanée. Il essaye également les pulvérisations intra-nasales qui lui donnent un résultat favorable, mais moins net et qu'il ne continue pas. Le traitement par la bouche (comprimés) a eu une action réelle mais de durée plus courte et il abandonne ce moyen facile de se traiter en raison des doses plus fortes qu'il doit prendre, entraînant pour lui des frais plus élevés.

## OBSERVATION VII

(Professeur LAPORTE et Docteur LOMBEZ)

*Diurèse de 10 litres par jour ramenée à la normale par 2 cc. rétropituine*

Mme B.,.. 38 ans. Aucun antécédent notable. A eu une fausse-couche. En novembre 1926 a eu des ennuis d'argent et éprouve d'autre part une émotion très vive à l'idée qu'il sera peut-être nécessaire d'amputer la jambe de son mari. Au même moment, elle constate qu'elle éprouve une soif intense et qu'elle urine abondamment.

Elle grossit peu à peu : en 6 mois elle gagne 11 kilogs (58 à 69). Elle accuse du ballonnement du ventre, des vo-

missements faciles et des douleurs abdominales, plus marquées à droite. Dans ces conditions elle entre dans une clinique chirurgicale pour y être observée (octobre 1928).

Elle urine 10 litres d'urines par 24 heures, sans sucre ni albumine. T. A. normale, B.W. négatif. Etat général bon; légère obésité.

La malade reçoit par voie sous-cutanée un cc par jour puis deux cc de post-hypophyse ; les urines reviennent à la normale, la polydypsie disparaît ; l'état général s'améliore très vite. Elle maigrit de 6 kilogs en quelques mois. Elle essaie le traitement par prises nasales ; probablement parce qu'il est mal fait, ce traitement ne donne aucun résultat.

Elle suit régulièrement son traitement par piqûres à la dose de deux injections de 1 cc par jour.

## OBSERVATION VIII

(Service du Pr. RÉMOND, Bull. Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 11 octobre 1929 par SANDRAIL et R. DIENLAFÉJ

*Diabète d'origine traumatique*

*Diurèse allant jusqu'à 16 litres par jour, cédant à l'extrait de lobe postérieur et seulement à cet extrait*

Louis..., 56 ans. Hospitalisé dans le service du Pr. Rémond ; fut en 1917 projeté par un éclatement d'obus d'une hauteur de 7 mètres. Perte de connaissance fugace, nul signe de fracture du crâne. Peu de jours après, se déclanchait une polyurie intense. Depuis lors, crises polydypsiques et polyuriques sans albuminerie, sans glycosurie, atteignant parfois 16 litres en 24 heures, cédant rapidement à l'administration de rétrohypophyse, et de ce seul extrait, ceux de lobe antérieur et de tige pituitaire sont inefficaces.

Crises comitiales rares, mais dont l'organicité a été vérifiée. Equivalents psycho-moteurs, automatisme ambulatoire, céphalées au cours des paroxysmes polyuriques.

Selle turcique normale ; champ visuel concentriquement rétréci ; décoloration papillaire du côté temporal.

T.A. : 18/10; B. W. : négatif; urée sanguine : 0,35; azote résiduel : 0,22; cholestérinémie : 6,70; métabolisme basal : 26,2 (— 30 %).

Test d'hydrophilie tissulaire : temps de résorption : 35.

Test à l'insuline :

Glycémie initiale : 1 gr. 30 %.
Durée totale : 212 minutes.
Flèche : 0,48 gr. %.
Aire : 51 cms2.

## OBSERVATION IX

(Docteur SENDRAIL)

*Diurèse de 5 à 6 litres par jour peu modifiée par la rétrohypophyse*

Maurice..., 39 ans, admis à l'hôpital militaire en août 1928. Ancien paludéen qui contracte en 1925, au Maroc, une fièvre typhoïde grave avec enterorragies abondantes. Dès la convalescence s'installèrent les troubles qui ont persisté : chute des poils généralisée et polyurie sans albuminurie, ni glycosurie et sans déperdition de poids.

Actuellement, face entièrement glabre, décalvation presque totale, dépilation des aisselles, touffes clairsemées de poils pubiens. Morphologie normale, activité génitale passable, pas de déficit intellectuel sensible.

Diurèse : 5 à 6 litres par jour, n'ayant jamais dépassée 10 litres, peu modifiée par la rétro-hypophyse ; polydypsie solidaire ; selle turcique normale, pas d'hémianopsie, fond d'œil : fibres à myeline.

B. W. négatif. Urée sanguine : 0,35; azote résiduel : 0,28; cholestérinémie : 155; métabolisme basal : 22,5 (— 43 %); test d'hydrophilie : 70 minutes.

Test à l'insuline :

Glycémie initiale : 1 gr. 05 %.

Durée totale : 247'.

Flèche : 0 gr. 65 %.

Aire : 80 cms2.

## OBSERVATION X

(Service du Professeur AUDRY)

(Publiée par le Dr SOREL, in. : Bruxelles Médical 19 août 1928. Citée par SENDRAIL, in. Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris 11 octobre 1929)

Marie-Louise, 25 ans, fille soumise, entre en novembre 1927 dans le service du professeur Audry, pour accidents méningés, traduits par céphalées, onirisme, paralysie de la IIIe paire.

Formule liquidienne :

Lymphos : 160.

Albumine : 1,50 gr.

Un traitement arséno-bismutique dissipe les phénomènes les plus dramatiques et permet de constater une diurése quotidienne de 6 litres environ, à laquelle correspond une polydypsie impérieuse assouvie au besoin par ingestion du contenu des bocaux urinaires. Ni glycosurie, ni albuminurie.

La soustraction de L.C.R., les injections de rétrohypophyse modèrent les éliminations hydriques.

Pas d'adiposité, débilité mentale, dysménorrhée ancienne, fond d'œil normal, selle turcique radiologiquement intacte, métabolisme basal : 21,4 (— 42 %).

Test d'hydrophylie : 45 minutes.

Test à l'insuline :

Glycémie initiale : 1,15 %.

Durée totale : 104 minutes.

Flèche : 0 gr. 39 %.

Aire : 20 cm2.

## OBSERVATION XI

(Maranon : Nuevas orientaciones sobre la Diabetes insipida; Madrid 1920)

*Polyurie améliorée par les extraits de post-hypophyse*

L. V., 19 ans, sujet nerveux, de petite taille. Il y a deux ans, à l'occasion d'un grand effort intellectuel et d'un état émotif prolongé, note une grande soif qu'il attribue à la chaleur mais qui réclame une nouvelle attention en se prolongeant pendant l'hiver. La soif s'accompagne d'une grande polyurie et augmente progressivement au début.

Lorsque nous le voyons, il urine de 5 à 7 litres par jour avec l'analyse suivante :

Quantité : 7300.
Couleur : incolore.
Densité : 1002.
Urée : 1 gr. 87.
Chlorures : 1 gr. 80.

Il pèse 54 kilogs, l'appareil génital est bien formé mais légèrement retardé, avec un voile pubien de type féminin.

Céphalée sans troubles cérébraux, vision normale, sans autre symptôme suspect de tumeur hypophysaire. L'examen de la selle turcique montre la cavité de cette selle, mais très petite.

A ce malade nous avons donné sans succès : les médicaments habituellement employés contre le diabète insipide : opium, atropine, bromures, etc... Nous avons prescrit la médication hypophysaire per os (six tablettes de Hypophysis Cérébri de Merk) qui ont réduit les urines en quelques semaines à la quantité normale avec l'analyse suivantes :

Quantité : 1.800.
Couleur : jaune.
Densité : 1010.
Urée : 19,09.
Chlorures : 6,6.

Trois mois plus tard, il était cachectique au dernier degré et meurt peu après sans qu'on puisse faire l'autopsie. La polyurie n'a pas réapparu.

## OBSERVATION XII

(MARANON : Nuevas orientaciones sobre la Diabetes insipida; Madrid 1920)

*Diurèse quotidienne ramenée de* 12 *litres à* 2 *litres par la pituitrine*

P. W. pas d'antécédents héréditaires. Taille petite, développement intellectuel normal. Il y a un an on s'aperçoit qu'il boit et urine beaucoup.

Taille 1 m. 33; poids 35 ilogs, adiposité distribuée suivant la forme caractéristiques du syndrome de Frolich. Organes génitaux infantiles ; pas de voile pubien ; sudation faible. Depuis le début de la polyurie : céphalée violente, excitation psychique, diminution de l'acuité visuelle ; convulsions épileptoïdes. Tous symptômes faisant penser à une hypertrophie tumorale de l'hypophyse confirmée d'ailleurs par la radiographie.

La quantité d'urines oscille entre 12 et 14 litres en 24 heures, l'injection de 1 cc de pituitrine produit le résultat suivant :

| | Avant | Après |
|---|---|---|
| Quantité | 12.000 | 1900 |
| Densité | 1.000 | 1020 |
| Urée | 3,78 | 20,95 |
| Chlorures | 1,7 | 5,5 |

Pas de substances anormales.

## OBSERVATION XIII

(MARANON : Nuevas orientaciones sobre la Diabetes insipida; Madrid 1920)

Jeune fille de 19 ans, avec vitiligo très accentué de la face et du cuir chevelu, zones de calvitie précoce sur les régions décolorées. Taille, développement physique et intellectuel normaux.

Sans cause connue, elle commence à boire et à uriner en grande quantité, émettant jusqu'à 3 et 4 litres par vingt-quatre heures. Au début léger trouble menstruel, mais qui ne persiste pas ; céphalées intenses, selle turcique normale à la radio ; grande nervosité. Au début accumulation graisseuse considérable sur l'abdomen. L'injection de 1 cc. de pituitrine donne les résultats suivants :

| | Avant | Après |
|---|---|---|
| Quantité | 3.500 | 1.675 |
| Couleur | Incolore | jaune |
| Densité | 1.012 | 1.016 |
| Urée | 8,96 | 15,60 |
| Chlorures | 2,50 | 7,00 |
| Phosphates | 0,71 | 1,80 |

L'ingestion de trois comprimés par jour d'extrait total d'hypophyse fait disparaître progressivement la polyurie et fond rapidement la graisse abdominale ; la suppression du traitement fait réapparaître les symptômes qui sont améliorés de nouveau par la reprise ; le vitiligo lui-même est très amélioré.

## OBSERVATION XIV

(MARANON : Nuevas orientaciones sobre la Diabetes insipida; Madrid 1920)

C... A..., 15 ans, pas d'antécédents familiaux.

Intelligence normale, développement normal jusqu'à 9 ans. A ce moment, à la suite d'une grande frayeur, apparition de polyurie et de polydypsie ; troubles du caractère.

Actuellement, apparence cachectique ; poids : 26 kilogs ; taille, 1m37. Morphologie générale infantile, organes génitaux d'une fillette de huit ans ; pas de règles, pas de caractères sexuels secondaires ; peau sèche et squameuse. A l'examen radiographique : selle turcique volumineuse contenant de fins tractus ossifiés constituant une image très curieuse de la région. Pas de troubles visuels, de céphalée, ni d'autres symptômes tumoraux ; la polyurie oscille entre 9 et 10 litres ; l'injection d'un cc. de pituitrine donne les résultats suivants :

| | Avant | Après |
|---|---|---|
| Quantité | 8.500 | 4.500 |
| Densité | 1.002 | 1.008 |
| Urée | 2,56 | 3,50 |
| Chlorures | 0,80 | 3,50 |
| Phosphates | 0,31 | 0,61 |

Mort par tuberculose pulmonaire.

## OBSERVATION XV

(Maranon : Nuevas orientaciones sobre la Diabetes insipida ; Madrid 1920)

A... B..., âgé de 16 ans, pas d'antécédents familiaux.

Développement ralenti depuis l'âge de 8 ans. Actuellement type infantile parfait : taille 1m29, poids 23 kilogs ; organes génitaux d'un enfant de 10 ans ; pas de caractères sexuels secondaires. Intelligence et instincts infantiles. Radiographie de la selle turcique montre une légère augmentation des dimensions. Soif très marquée, diurèse de 3 à 5 litres par vingt-quatre heures. L'injection de 1 cc. de pituitrine donne les résultats suivants :

| | Avant | Après |
|---|---|---|
| Quantité | 3.100 | 1.740 |
| Densité | 1.008 | 1.012 |
| Urée | 8,90 | 15,91 |
| Chlorures | 3,44 | 9,43 |

## OBSERVATION XVI

(MARANON : Nuevas orientaciones sobre la Diabetes insipida ; Madrid 1920)

F... P..., 37 ans ; a contracté il y a vingt ans une syphilis insuffisamment traitée par le mercure. Il y a trois ans, gomme de la jambe traitée par le salvarsan.

Il y a quelques semaines apparition d'une polyurie atteignant huit litres en vingt-quatre heures, avec soif intense.

| | | |
|---|---|---|
| Urines : | Quantité | 7.500 |
| | Densité | 1.002 |
| | Urée | 4,72 % |
| | Pas de substances anormales. | |

Un traitement par le cyanure de mercure est institué, il détermine une légère diminution de la quantité d'urines :

| | |
|---|---|
| Quantité | 4.000 |
| Densité | 1.005 |
| Urée | 5,24 % |
| Chlorures | 3 |

Pas de nouvelle amélioration. On injecte 1 cc. de pituitrine et on obtient le jour suivant :

| | | |
|---|---|---|
| Urines : | Quantité | 1.500 |
| | Densité | 1.012 |
| | Urée | 21,77 |
| | Chlorures | 10,4 |

Quelques jours après une injection de 2 ccs. de pituitrine donne les résultats suivants :

| | | |
|---|---|---|
| Urines : | Quantité | 2.000 |
| | Densité | 1.008 |
| | Urée | 14 |
| | Chlorures | 7 |

## OBSERVATION XVII

(Maranon y Pintos : Nouvelle iconographie de la Salpêtrière, 1918)

Enfant de 13 ans qui a reçu une balle sur la ligne médiane du front ; le projectile est passé entre les deux hémisphères, a perforé le corps calleux sans provoquer de troubles et se loge au fond du ventricule moyen, dans la même direction que le canal virtuel de la tige pituitaire, ainsi que le montrent la radiographie et l'autopsie.

Dans les mois qui suivent, se développe un syndrome complet de diabète insipide avec inhibition du développement sexuel, puis augmentation de la graisse abdominale.

L'injection d'un cc. de pituitrine abaisse la quantité d'urines de 9 litres à 1.300 ccs. en vingt-quatre heures alors qu'aucun autre des médicaments oliguriques employés n'avait eu d'action. Voici le résultat des analyses d'urines :

| | Avant | Après |
|---|---|---|
| Quantité | 9,600 | 1.300 |
| Densité | 1.001 | 1.015 |
| Urée | 1,38 | 18 à 22 |
| Phosphates | 1,45 | 5 à 7 |
| Chlorures | 0,21 | 2 à 3 |

L'opothérapie par voie gastrique est peu efficace d'après la famille, mais on ne peut savoir si elle est employée d'une façon correcte. On tente sans succès d'extraire le projectile et le malade meurt dans les 24 heures.

L'autopsie montre la section traumatique de la tige pituitaire et la prolifération conjonctive cicatricielle qui entoure le projectile logé dans le ventricule moyen.

Pas de lésions directes de l'hypophyse.

L'examen histologique montre la dégénérescence du lobe nerveux et l'accumulation de pigments à l'intérieur de ce lobe. Cette lésion indique clairement l'annulation fonctionnelle de cette portion de la glande.

## OBSERVATION XVIII (résumée)

(Marcel Labbé, R. Boulin, E. Azerad, Justin-Besançon, H. Simonet)

*Diabète insipide et syndrome adiposo-génital. — Diurèse de 7 litres par vingt-quatre heures ramenée à 2 litres par l'injection d'un demi cc. d'extrait de post-hypophyse.*

Mme C..., 21 ans, ménagère.

Début de la maladie en avril 1918 à l'occasion d'une angine. Polydypsie et polyurie de 12 à 14 litres en vingt-quatre heures. La malade urine très abondamment jour et nuit.

Pas de glycosurie.

En janvier 1929 la malade entre dans le service pour cette polyurie. A ce moment elle urine journellement entre 3 et 7 litres. La sensation de soif reste très intense.

Rien à signaler à l'examen clinique, si ce n'est une température atteignant parfois 38°.

Pas d'hémianopsie. Fond d'œil normal.

B.W. négatif.

Image radiographique de la selle turcique normale.

Pas de sinusite.

L'injection d'extraits post-hypophysaires a une action frénatrice immédiate sur la diurèse.

Un demi-centimètre cube d'extrait total de post-hypohyse (Choay ou Pituitobiline Byla) fait tomber nettement la diurèse aux environs de 1 à 2 litres.

Apparition de troubles génitaux et d'adipose abdominale en juillet 1929.

Actuellement (février 1930) polyurie importante. La diurèse se maintient entre 10 et 13 litres par vingt-quatre heures.

Urines très claires ne renfermant ni sucre, ni albumine, ni cylindres, ni corps cétoniques.

CHAPITRE III

# Discussion

# Discussion

De tous les travaux que nous venons de passer en revue deux faits se dégagent nettemnt :

1° *L'ablation de l'hypophyse entraîne une polyurie transitoire ayant tous les caractères observés dans la polyurie du diabète insipide. Ce phénomène apparaît dans les deux heures qui suivent l'intervention mais disparaît assez rapidement.*

2° *La destruction du tuber cinereum entraîne toujours, après une latence de 48 heures environ, une polyurie permanente ayant les mêmes caractères.*

La polyurie transitoire provoquée par l'hypophysectomie avait été considérée par CAMUS, ROUSSY et leur école comme un phénomène d'importance secondaire dû à une irritation des centres nerveux tubériens.

STARLING, VERNEY, BRULL ont au contraire étudié ce phénomène d'une façon extrêmement précise. Ils ont montré que l'irritation ou la lésion du plancher du III[e] ventricule ne pouvait être incriminée à l'origine de ces accidents.

Ces auteurs par conséquent combattent de façon absolue la théorie « neurogéniste » des auteurs Français.

On peut cependant constater que les faits observés ne sont pas en opposition absolue. La polyurie hypophysaire des auteurs Anglais et Belges est un phénomène aigu, précoce et transitoire, tandis que le diabète insipide d'origine tubérienne est un syndrome chronique, tardif et durable.

En outre, la théorie purement nerveuse défendue par CAMUS et ROUSSY après leurs travaux retentissants laissait dans l'ombre le mécanisme mis en œuvre dans le syndrome polyurique.

Par quelles voies, en effet, l'action des centres nerveux se transmet-elle à l'organe de l'excrétion urinaire ?

Ce n'est certes pas par la voie nerveuse directe, puisque, comme l'ont montré HOUSSAYE et CARRULA, BAYLEY et BREMER, Hélène BOURQUIN, ni l'énervation du rein, ni la section de la moelle au niveau de la V[e] cervicale n'empêchent la production de la polyurie par destruction du tuber.

Seule la voie sanguine, hormonale, reste donc en cause et l'on peut supposer que la destruction du tuber cinereum et de ses centres nerveux libère dans le courant sanguin une substance diurétique ou, au contraire, qu'elle supprime l'apport dans la circulation d'un produit modérateur de la sécrétion urinaire.

Après cette découverte, CAMUS et ROUSSY et leur école, étudiant l'action diurétique des bases puriques, ont pensé qu'un trouble du métabolisme de ces corps engendré par la destruction des centres régulateurs du plancher du III[e] ventricule, était à la base de la polyurie expérimentale.

On peut opposer à cette théorie deux objections principales :

*a*) Elle ne fait que reculer le problème et l'on pourrait se demander par quel mécanisme le tuber cinereum intervient dans le métabolisme des bases puriques. Ce point n'a pas été élucidé.

*b*) Comme l'ont montré Eliane LEBRETON et KAYSER (1924), puis KAYSER et ESTABLIER Y COSTA

(1929), on observe toujours dans les urines d'animaux atteints de polyurie, quelle que soit la cause de ces symptômes, la présence d'un excès d'allantoïne.

Mais s'il y a parallélisme entre la polyurie et l'hyperallantoïnurie celle-ci ne représente qu'un témoin, et non un facteur intermédiaire.

En effet, l'hyperallantoïnurie expérimentale du lapin ne s'accompagne pas de polyurie. D'autre part, certaines maladies comme l'éclampsie s'accompagnent d'un excès de base purique dans le sang mais non de polyurie (Malméjac).

Les bases puriques sont des produits fortement hypertenseurs et peuvent en élevant la pression artérielle provoquer au début une augmentation de la diurèse, mais on sait que dans le diabète insipide, l'hypertension n'est nullement en rapport, lorsqu'elle existe, avec la polyurie.

Il semblerait donc impossible actuellement de comprendre le mécanisme de la polyurie tubérienne. Mais à la lumière des études de Basil Verney, de Brull, les arguments qui paraissaient négligeables prennent peut-être maintenant toute leur valeur :

En faveur de la sécrétion hypophysaire s'étaient dressés bien des faits troublants, et surtout l'action oligurique des extraits de post-hypophyse.

Nous avons cité dans notre travail toute une série d'observations cliniques montrant l'action en quelque sorte spécifique de l'extrait de lobe postérieur sur la polyurie insipide.

Van Den Venlden, Maranon, Motzfeldt, ont par ailleurs vérifié cette action oligurique même chez les sujets normaux.

Bien plus, MOTZFELDT pour combattre le diabète insipide, a employé avec succès l'hypophyse elle-même dans trois cas ci-dessus rapportés.

Certains physiologistes (CAMUS et ROUSSY) repoussent ces arguments ; il veulent voir dans cette action une action purement pharmacodynamique due à l'injection brutale dans le courant sanguin de substances étrangères.

Cependant, les tentatives de MOTZFELDT, de MARANON pour combattre la polyurie insipide par d'autres extraits glandulaires, par du lait et par différents produits pharmaceutiques ont toutes abouti à des échecs.

Un grand argument reste encore aux physiologistes.

L'épreuve thérapeutique considérée isolément n'est pas une preuve au sens strict du mot : elle ne donne que des présomptions, aucune certitude.

Nous reconnaissons la justesse de cette critique et sans doute n'aurions-nous jamais fait état de ces observations cliniques, si elles n'étaient venues s'ajouter aux résultats fournis par les expériences de STARLING, de VERNEY, de BRULL.

Enfin, bien des faits en apparence contradictoires sont difficiles à expliquer (aucune théorie jusqu'ici n'a pu nous parvenir complètement) si l'on ne veut se rappeler les rapports étroits de l'hypophyse et du tuber cinereum.

Nous voulons parler ici, non seulement des rapports de voisinage qui, rendant presque impossible l'ablation complète de l'hypophyse sans lésions, fussent-elles minimes, du plancher du III[e] ventricule, ont été cause de tant de polémiques, mais aussi des

rapports embryogéniques et des rapports histologiques de ces deux formations.

Le plancher du III[e] ventricule, et le lobe postérieur de l'hypophyse ont une seule et même origine. Tous deux sont issus du cerveau intermédiaire dont la pars nervosa et l'infundibulum ne sont qu'une évagination.

De plus, comme l'ont montré CUSHING et CAJAL, de nombreuses fibres nerveuses unissent la post-hypophyse au tuber cinereum. LOEWY après destruction du lobe postérieur d'animaux a trouvé dans des coupes en série une dégénérescence du noyau para-optique et des cellules du tuber cinereum.

MARANON et PINTOS ont constaté dans un cas de diabète insipide avec lésions infundibulaires massives une dégénérescence très nette de l'hypophyse.

D'autre part, nous citions le cas du chien Moustachu sur lequel CAMUS et ROUSSY pratiquèrent une piqûre du tuber suivie de polyurie durable. A l'autopsie quelques mois plus tard la lésion tubérienne s'accompagnait d'une hypophyse intacte, mais nettement hypotrophique.

En résumé, les noyaux du tuber cinereum semblent former avec le lobe postérieur de l'hypophyse, un système unique dont la blessure, en un point quelconque, peut entraîner le diabète insipide.

Dans l'état actuel de nos connaissances, une hypothèse pourrait satisfaire plus complètement l'esprit sur cette question si discutée.

Le système nerveux, organe d'une sensibilité, d'une précision, voisines de la perfection, semble, dans l'organisme animal, contrôler l'action aveugle et parfois brutale de l'hormone, et, par le jeu des sé-

crétions glandulaires, régler les fonctions végétatives.

C'est ainsi qu'il participe à la glyco-régulation hépatique (Cl. BERNARD), à l'adrénalino-sécrétion (TOURNADE et CHABROL), à l'insulino-sécrétion (ZUNZ et LA BARRE).

Pourquoi les centres nerveux du Tuber n'agiraient-ils pas sur le mouvement de l'eau d'une façon analogue, en réglant la production d'une hormone antidiurétique issue de l'hypophyse ?

Il est très difficile, par suite du voisinage immédiat du tuber et de la glande pituitaire, de dissocier nettement le rôle joué par chacun de ces organes dans le contrôle de la diurèse. Cette difficulté est encore augmentée du fait que ces formations occupent une région peu abordable.

Bien plus, les travaux de TRENDELENBURG, SATO, ont mis en lumière la suppléance possible par les tissus nerveux du tuber cinereum du pouvoir sécrétoire de l'hypophyse.

Ces auteurs ont montré que le plancher du III[e] ventricule contient une substance ayant tous les caractères ocytociques, presseurs, antidiurétiques de la rétropituitrine.

Ils ont montré que cette substance est beaucoup plus abondante chez le chien hypophysectomisé que chez l'animal normal.

A la lumière de ces faits on pourrait expliquer plus clairement les phénomènes constatés ; on pourrait comprendre pourquoi l'ablation de l'hypophyse ne donne pas une polyurie durable, pourquoi d'autre part la lésion du tuber cinereum ne provoque qu'une polyurie tardive.

*Tout semble se passer comme si la destruction du tuber cinereum supprimant les centres sécrétoires de l'hypophyse arrêtait la sécrétion de cette glande sans détruire les réserves d'hormone qu'elle contient; le syndrome de diabète insipide ne s'installerait que lorsque cette sécrétion aurait été peu à peu éliminée.*

*Lorsqu'on enlève l'hypophyse, au contraire, on supprimerait brutalement et la sécrétion et la réserve hormonale. Ce qui provoquerait l'apparition presque immédiate de la polyurie. C'est la suppléance du tuber cinereum qui, augmentant progressivement, ferait diminuer peu à peu la polyurie. Celle-ci disparaîtrait enfin lorsque la suppléance serait devenue complète.*

# Conclusions

1° La pathogénie du diabète insipide, après avoir semblé définitivement établie par les remarquables travaux de CAMUS et ROUSSY, est actuellement remise en question. Des faits anatomo-cliniques, expérimentaux et pharmacodynamiques récemment publiés se dégage une conception plus large de la pathogénie du diabète insipide.

2° *Les faits anatomo-cliniques* laissent, de prime abord, l'observateur hésitant entre la théorie nerveuse et la théorie glandulaire. Deux observations récentes, celle de FUTCHER et celle de M. le Docteur BENHAMOU, soulignent bien cette incertitude :

dans la première, c'est le plancher du III[e] ventricule qui est seul atteint ;

dans la seconde, c'est la post-hypophyse qui est littéralement détruite, le tuber cinereum ne montrant que des lésions extrêmement discrètes ;

dans les deux cas, le syndrome clinique de diabète insipide est le même.

3° *Les faits physiologiques* sont plus troublants encore.

CAMUS et ROUSSY ont établi d'une manière indiscutable le rôle des centres nerveux infundibulo-tubériens dans la production de la polyurie insipide.

STARLING, VERNEY, BRULL ont établi de manière non moins indiscutable l'action de la post-hypophyse ; les travaux de TRENDELENBURG et de SATO sont en faveur d'une action vicariante du tuber cinereum (ou de la pars tuberalis) quand l'hypophyse est détruite.

4° *Les faits thérapeutiques* invoqués par les endocrinogénistes, discutés par les neurogénistes, ont été repris du point de vue pharmacodynamique et semblent venir à l'appui de la théorie hypophyso-sécrétoire.

5° En réalité, tout s'explique facilement si l'on admet l'hypothèse que nous avons défendue et qui permet de concilier la théorie nerveuse et la théorie glandulaire :

*Les centres nerveux infundibulo-tubériens, dont le rôle est indiscutable, n'agiraient pas directement sur le métabolisme de l'eau, mais règleraient la production par l'hypophyse d'une hormone antidiurétique dont l'existence est actuellement démontrée ;*

*Toute lésion, pathologique ou expérimentale, atteignant soit l'appareil nerveux, soit l'appareil glandulaire, pourrait entraîner un syndrome de diabète insipide.*

# Bibliographie

# Bibliographie


J.-J. ABEL. — *Bulletin of the John Hopkins' Hospital*, T. XXXV, n° 404 (octobre 1924).

AMBARD. — Rôle de la pituitrine dans la diurèse, d'après les travaux modernes (*Arch. des Mal. du rein*, 1929, III, 6).

ANDRIEU. — Contribution à l'étude de la médication hypophysaire dans le traitement du diabète insipide (*Thèse Toulouse*, 1930).

ASCHNER. — Zur physiologie des zwischenhirs (*Wiener Klinische Wochenschrift*, n° 27, 1912).

ATWELL. — Effects of extracts of pars tuberalis of hypophysis on urine secretion (*Proc. of Society of experimental Biology and Medicine*, 1927).

E. AZERAD ET P. SOULIÉ. — Etude clinique du diabète insipide (*Pratique Médicale Française*, mai 1930)

BABONNEIX, J. HUTINEL ET AZERAD. — Neuro-syphilis et diabète insipide (*Société Médicale des Hôpitaux*).

BABONNEIX ET LHERMITTE. — Le diabète insipide d'origine syphilitique. Une nouvelle observation clinique (*Annales de Médecine*, décembre 1925).

— Diabète insipide par encéphalite infundibulotubérienne d'origine syphilitique (*Soc. de Biologie*, 5 décembre 1925).

BARRAT. — Deux cas de diabète insipide (*Thèse Paris*, 1928).

BAYLEY ET BREMER. — Experimental diabetes insipidus (*Arch. of internal Medecine*, décembre 1921).

BERGE ET PANIEZ. — A propos des injections d'extrait hypophysaire dans le diabète insipide (*Soc. Méd. des Hôp.*, 3 avril 1914).

BECMEUR. — Diabète insipide syphilitique (*Thèse Alger*, 1930).

Dr E. BENHAMOU, Dr MONTPELLIER ET Et. CURTILLET. — *Bulletins et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris* (17 octobre 1930).

Léon BINET. — Mouvements physiologiques. Les centres du tuber et la glande hypophysaire (*Presse Méd.*, 1er juillet 1923).

BLUMGART. — Anti-diurétic effect of pituitary extract applied intra nasally in a case of diabetes insipidus (*Arch. Int Med.*, 29, 1922)

BERBLINGER. — *Verhandl. d. Deutsches path. Gesselschrift* (1914), vol. XVII.
— *Verhandl. d. Deutsches path. Gesselschrift* (1913).

BORELLI. — *Giornale della Reale Accademia di Medicina di Torino* (76, 1923).

Helen BOURQUIN — Studies on experimental diabetes insipidus (*American Journal of physiology*, 1926).
— The diuretic substance. Preliminary observations (*American Journal of physiology*, 1927).

L. BRULL. — Les syndromes hypophysaires (*Revue Belge des Sciences Médicales*, juin 1930).
— Polyurie expérimentale (*Revue Belge des Sciences Médicales*, février 1930).

BUTTERSACK. — *Archives fut Psychiat.* (3, 1884).

CAMUS et J.-J. GOURNAY. — La polyurie tubérienne après énervation des reins. Comptes rendus (*Soc. de Biologie*, 17 mars 1923).
— Action diurétique des bases puriques (*Soc. de Biologie*, 9 février 1924).
— Recherches sur le diabète insipide et la diurèse (*Soc. de Biologie*, 22 novembre 1925).

CAMUS, GOURNAY et FITTERE. — Sur le mécanisme du diabète insipide (*Comptes rendus à l'Académie des Sc.*, 23 juillet 1923).

CAMUS et ROUSSY. — Diabète insipide et polyurie dite hypophysaire. Régulation de la teneur en eau de l'organisme (*Notes à la Société de Biologie*, 28 juin 1913, 29 novembre 1913, 20 décembre 1913, 24 janvier 1914, 9 mai 1914, 30 mai 1914, 29 mai 1920, 12 juin 1920, 18 décembre 1920, 9 juillet 1921, 13 mai 1922, 17 mars 1923, et *Presse Médicale*, n° 54, 8 juillet 1914)
— Communication à la Société de Neurologie (2 décembre 1920).
— Rapport au Congrès de Physiologie de Paris (juillet 1920).

— Rapport à la Réunion neurologique annuelle (*Revue Neurologique*, juin 1922).
— Rapport à la Société de Neurologie (*Revue Neurologique*, 2 décembre 1920).
— Les fonctions attribuées à l'hypophyse (*Journ. de Physiol. et Pathol.*, n° 4, 1922).
— *Journal Médical Français*, n° 8 (1922).
— *Journal de Médecine et de Chirurgie Pratique* (10 avril 1924).
— Communication à l'Académie de Médecine (10 juin 1924).
— L'hypophyse et les centres nerveux infundibulotubériens (*Journal de Médecine*, 10 août 1924).

CAMUS, ROUSSY ET LE GRAND. — Diabète insipide par lésion de l'infundibulum (*Soc. de Biol.*, 1er avril 1922).
— Etude anatomo-pathologique des lésions expérimentales provoquant le syndrome polyurique et le syndrome adiposo-génital chez le chien (*Soc. de Biol.*, 20 mai 1922).

CARNOT ET RATHERY. — Action diurétique des urines des crises polyuriques (*Comptes rendus à la Société de Biologie*, 21 juin 1923).

CELESTINO DA COSTA. — *Société Portugaise de Biologie*, (17 mars 1923).
— Rapport à l'Association des Anatomistes (26-28 mars 1923).

CHAUFFARD. — *Presse Médicale* (1920).

CLAUDE ET LHERMITTE. — Le syndrome infundibulaire dans un cas de tumeur du IIIe ventricule (*Presse Médicale*, 23 juillet 1917).

RÉMY COLLIN — La neurocrinie hypophysaire (G. Doin, 1928).

CUSHING. — Concerning diabetes insipidus and the polyurias of hypophysial origin. (*Boston Med. and surg. journ.*, 19 juin 1913).

H. CUSHING. — The pituitary Body and it's disorders (*J.B. Lippincott Compagny, Philadelphie and London*, 1912).

DEAN, LEWIS AND MATTEWS. — The pars intermedia. It's relations With diabetes insipidus (*Transactions of the Chicago Path. Society*, 1er février 1913).

DICKINSON. — Diseases of the kidney and urinary derangement (*Londres*, 1875).

EDINGER. — Die ausführwege der hypophyse (*Archiv. fur Mikroskopische Anatomie*, B. 78, p. 496-505, 1911).

FARINI. — *Clinicha Médicale Italiana, Milano* (1913, 52).
— *Gazzeta delli Ospedali, Milano* (1913, 34).

E.-B. FINK. — Internal Hydrocephalus and Hypopituitarism (*Arch. of Path. and psych.*, mars 1927).
— Diabetes insipidus (*Arch. of Path.*, 6, 1928).
— A Case of diabetes insipidus. Associated With Syphilis of the hypophysis (*Endocrinology*, 10, 317).

Ch. FOIX ET THEVENARD. — A propos de l'action de l'extrait de lobe postérieur d'hypophyse sur la diurèse (*Revue Neurologique*, 1922).

Mlle FRADISS. — Etude sur le diabète insipide (*Thèse Paris*, 1926).

J.-P. FRANK. — De Curandis Hominis Morbis Ordo : Genus II (*Florence*, 1832).

E. FRANK. — *Berliner Klinische Wochenschrift* (49, 1912).

FUTCHER. — Diabetes insipidus and lesions of the midbrain. Report of a Case due to a metastatic tumor of hypothalamus (*American Journ. of Medical, Sciences*, décembre 1929).

GANDERER. — Inaug. diss. Giessen (1889)

Claude GAUTIER. — Le problème pathogénique et physiopathologique du diabète insipide (*Rev. Crit. de Path. et de Therap.*, septembre 1931).

GILBERT-DREYFUS. — Physio-pathologie du diabète insipide (*Pratique Médicale Française*, mai 1930).

GILBERT, VILLARET ET SAINT-GIRONS. — Diabète insipide et opothérapie hypophysaire (*Revue Neurologique*, 1922).

J.-J. GOURNAY. — Etudes sur la diurèse. La polyurie infundibulaire (*Thèse Paris*, 1925).

GOURNAY ET LE GRAND. — Etudes expérimentales sur le diabète insipide infundibulaire et le diabète sucré tubérien (*Annales de Médecine*, décembre 1925).

HAUSHALTER ET LUCIEN. — *Revue Neurologique* (1908)

HERMAN. — Physiologie et physio-pathologie de l'hypophyse (*Algérie Médicale*, novembre-décembre 1929).

B.-A. HOUSSAYE. — The pituitary Body and polyuria (*Endocrinology*, 1918, II, n° 2).

HOUSSAYE ET ROMANA. — Comptes rendus à la Société de Biologie (1920).

KAHLER. — *Zeitschrift fur heilk* (VII, 105, 1886).

KAMM, ALDRICH, GROTE, ROWE ET BUGBEE. — The active principles of the posterior lobe of the pituitary glande (*Journal am. Chim. Soc.*, février 1928).

KAYSER ET ESTABLIER Y COSTA. — L'hyperallantoïnurie et l'existence d'un centre végétatif du métabolisme des purines (*Arch. de Phys. et de Chim. Biol.*, 1929).

KNOBLOCK ET FISCHER. — Klinik und Atlas der chronischen. Krankheiten des Zentralnervensystem (*Berlin*, 1909).

J.-E. KRAUS. — *Wirchow's Archiv. f. Pathol. Anat.* (1914).

M. LABBÉ ET AZERAD. —Etude d'un cas de diabète insipide (*Bulletin de la S.M.H., Paris*, 1er avril 1925).
— Le diabète insipide (octobre 1926).

M. LABBÉ, BOULIN, AZERAD, JUSTIN-BESANCON ET SIMONET. — Diabète insipide et syndrome adiposo-génital. Recherches sur le principe anti-diurétique de l'extrait post-hypophysaire (*C. R. à la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 10 mars 1930).

M. LABBÉ ET DENOYELLE. — Diabète insipide et obésité. Action du traitement par le lobe postérieur de l'hypophyse (*Soc. Méd. Hôp. de Paris*, 15 mai 1925).

M. LABBÉ ET VIOLLE. — *Société de Biologie* (15, 1928).

M. LABBÉ, VIOLLE ET AZERAD — Action de l'extrait post-hypophysaire sur la diurèse (*Presse Médicale*, 28 avril 1926).

M. LABBÉ, VIOLLE ET GILBERT-DREYFUS. — *Presse Médicale* (101, 1928).
— *Société de Biologie* (16, 1928)

LAPORTE. — Recherches sur la circulation de l'eau (*Thèse Paris*, 1928).

Eliane LEBRETON et Charles KAYSER. — Sur le métabolisme des purines dans le diabète insipide (*C.R. Soc. de Biol.*, 22 novembre 1924).

LEREBOULLET — Diabète insipide et hypophyse (*Annales de la Faculté de Médecine de Montevideo*, décemb. 1917).
— Opothérapie hypophysaire et diabète insipide (*Paris Médical*, 1er novembre 1919).

LEREBOULLET et BOULANGER-PILET. — Diabète insipide chez un enfant de 6 ans (*Société de Pédiatrie*, juillet 1923).

LEREBOULLET et FAURE-BEAULIEU. — Les effets de l'injection d'extrait hypophysaire dans le diabète insipide (*Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 20 mai 1914).

E. LESCHKE. — Importance du système végétatif sur le métabolisme (*Presse Méd.*, 17 octobre 1931).
— *Zeitschrift fur Klinische Medizin* (87, 1901)
— Beitrage fur Klinischen Pathologie des Zwischerhins (*Zeitschrift fur Klinische Medizin*, 1919).

LHERMITTE. — La polyurie infundibulaire (*Annales de Médecine*, février 1922).
— Le diabète insipide d'origine infundibulaire. Etude anatomo-clinique (*Soc. de Biol.*, 18 mars 1922).

R. MALMEJAC. — Contribution à l'étude de la guanidinémie. Ses rapports avec la puerpéralité (*Thèse Alger*, 1930).

V. MANDRU. — Nouveaux points de vue sur la pathogénie de l'œdème, de l'anaphylaxie, du diabète insipide et sur l'action des diurétiques (*Paris Médical*, 12 sept. 1931)

MARANON. — Nuevas orientaciomes Sobre de la diabetes insipida (*Madrid*, 1920).

MARANON et PINTOS. — Nouvelle Iconographie de la Salpétrière (1917).

MARINESCO et PAULIAN. — Etude anatomoclinique d'un cas de diabète acromégalique avec lésions du tuber cinereum (*Bull. de l'Acad. de Médecine*, 10 février 1925).

Pierre MARIE et TRETIAKOFF. — Etude de l'hypophyse dans l'encéphalite léthargique (*Bull. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 12 mars 1920)

MASSOT. — *Lyon Médical* (1872).

MESTREZAT ET VAN CAULAERT. — Présence de la sécrétion hypophysaire dans le L.C.R. ventriculaire et dans les liquides de ponction haute (*Soc. de Biol.*, 23 juillet 1926).

MEYENBERG. — *Beltrage zur Path. Anat. und allg. Path.* 61, 1915).

E. MEYER ET MEYER-BISCH. — Weitere Mitteilungen uber Diabetes Insipidus (*Zeitschrift fur Klinische Medizin*, 1924).

MOORE. — *British Medical Journal* (1881, p. 108)

MOSLER. — *Wirchows Arch. fur Path.-Anat.* (43, 1868).

KETIL MOTZ FELDT. — Experimental studies on the relation of the pituitary Body to Renal function (*Journal of experimental Medecine*, T. XXV, janvier 1917).

NONNE. — Uber die Hypophysare form der Hirnlues, Besonders der Kongenitalen Hirnlues (*Deuts. Zeitsch fur Nervenheilkund*, 1922).

OPPENHEIM — *Spez. Path. und Terap.*, vol. IX
— *Lerhbuch der Nervenkraukheiten* (1912).

POULSSON. — *Klinische Wochenschrift* (5 juillet 1930).

RATHERY ET J. MARIE. — Etude critique de la physiopathologie du diabète insipide (*Paris Médical* 1928, n° 17).
— Du rôle thérapeutique de l'extrait hypophysaire postérieur dans le diabète insipide (*Paris Médical*, 1928, n° 19).

RATHERY, J. MARIE ET MAXIMIN. — Deux cas de diabète insipide (*Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 10 juin 1927).

RICALDONI (de Montevidéo). — Infantilisme de type hypophysaire avec D.I. par tumeur du tuber cinereum respectant l'hypophyse (*Soc. Méd. Hôp. de Paris*, 21 juillet 1922).

ROWNTREE. — Diabetes insipidus (*Journal of American Méd. Association*, 9 août 1924).
— Diabetes insipidus (*Med. Clin of North-America*, 1921).

SABRAZES — Diabète insipide (*Gazette des Soc. Méd. de Bordeaux*, 15 novembre 1925).

G. SATO. — *Arch. fur Experiment. Path und Pharm.*, T. CXXXI, p. 44 (1928).

SCHULMANN ET DESCUTTER. — La polyurie hypophysaire (*Rev. de Méd.*, octobre-décembre 1920).

SEKIGUKI — Hypophysial disorders in Mammary Cancer and its relations With diabetes insipidus (*Annals of Surgery*, 1916, vol. LXIII).

SIMMONDS. — Uber Secundaren Geschwülste der Hirnhangs (*Munchen Medizin Wochenschrift*, 1914)

SOUQUES, ALAJOUANINE ET LERMOYEZ. — Communication à la Réunion Neurologique annuelle (*Revue Neurologique*, 1922).

SOYER. — Etudes sur l'hypophyse (*Arch. d'Anat. Micros.*, 1912-1913).

E.-H. STARLING ET E.-B VERNEY. — *Proceedings of the royal Society* (1925, T. XCVII, p. 321).

TELLO. — Algunas observaciones sobre la Histologia de la Hipofisis humana (*Trabajos de laboratorio de investigaciones Biologicas*, *Madrid*, 1922).

E.-B. TOWNE. — Experimental diabetes insipidus (*Archives of Surgery*, 1929).

TRENDELENBOURG. — *Klinische Wochenschrift* (1928).

E.-B. VERNEY. — *Proceedings of the royal Society* (T. XCIX, p. 487, 1926).
— Goulstonian Lectures on Polyuria (*The Lancet*, 16 mars 1929-30 mars 1929).

VON DEN VELDEN. — *Berliner Klinische Wochenschrift* (1913, 50).

VON HOESSLIN. — *Arch. fur Klinische Medizin* (37, 1885).

WILLIS. — De Diusinimia. Opus Omnia (*Amsterdam*, 1862).

# Table des Matières

INTRODUCTION ..... 17

CHAPITRE I. — Rappel historique, anatomo-histologique et embryologique :

A. — Historique ..... 21
B. — Anatomie et Histologie..... 27
C. — Embryologie..... 35

CHAPITRE II. — Les données du problème :

A. — Les faits cliniques et anatomo-cliniques ..... 39
B. — Les faits physiologiques et anatomo-physiologiques .... 59
C. — Les faits thérapeutiques .... 83

CHAPITRE III. — Discussion ..... 103

CONCLUSIONS ..... 111

BIBLIOGRAPHIE ..... 113

VU : *Le Président de thèse,*

Signé : GILLOT.

VU : *Le Doyen,*

Signé : E. LEBLANC.

VU et permis d'imprimer :

Alger, le 21 novembre 1931.

*Le Recteur,*

Signé : TAILLIART.